FUNDASAMIN
Fundación para la Salud Materno Infantil

CRECIENDO JUNTOS
Módulo Perinatal III

Pan American ENERGY
Energía responsable

Programa Creciendo Juntos

Directora: Dra. Ana Pedraza

Coordinadora: Dra. Patricia Subotovsky

Módulo perinatal III

Autores

Obstetricia: Dr. Roberto Votta

Neonatología: Dra. Vanesa Di Gruccio,

Guadalupe Albornoz, Mariana Sorgetti,

Gastón Pérez, Jorge Zapata

Infectología perinatal: Dra. Liliana Vázquez

INDICE

1. Parto pretérmino. Prevención……..2

2. Corticoides prenatales……24

3. Sulfato de Magnesio……38

4. Manejo inicial del recién nacido prematuro……49

5. Corioamnionitis y sepsis precoz……84

PARTO PRETÉRMINO
PREVENCIÓN

El parto de pretérmino (PP) es aquel que ocurre antes que se completen las 37 semanas de gestación (Organización Mundial de la Salud, 1993). También se lo define como aquel nacimiento de niño vivo ocurrido entre las 22 y las 36.6 semanas de edad gestacional (EG). Su frecuencia es variable acorde a las distintas realidades socioeconómicas. En el mundo oscila alrededor del 9.6%. Según las Estadísticas Vitales del Ministerio de Salud de la República Argentina año 2018[1] para 685.394 nacidos vivos, 8.8% (60501) fueron de menos de 37 semanas. Si se consideran las defunciones de menores de un año (n:6048) según intervalos de peso al nacer (PN), más del 50% corresponde a los que nacieron con menos de 2500 gr. Al ser el principal determinante de morbi-mortalidad neonatal y posneonatal (en especial en EG <de 32 semanas) es sin ninguna duda el mayor problema de la medicina perinatal, por su impacto individual, familiar y social, sin olvidar su efecto en cuanto a los recursos económicos necesarios de los sistemas de salud.

-Factores de riesgo asociados a prematurez:

a-Maternos:

- Raza: -Afroamericanas y afrocaribeñas: 16-18%
  -Blanca: 5-9%
- Nutrición: IMC < 19,8 kg/m^2 multiplica x 10 el riesgo.
- Antecedentes de parto prematuro: cuanto más temprana es la EG del parto pretérmino, mayor es el riesgo.
- Otros factores maternos:
  -Edad reproductiva baja o alta.
  -Nivel socioeconómico y educativo bajo.
  -Estrés.
  -Consumo de sustancias.

b-Factores dependientes de la gestación:

- Periodo intergenésico < 6 meses.
- Gestación múltiple.
- Metrorragia (antes 24 s EG, se asocia a parto pretérmino espontáneo antes de la 32).
- Otras complicaciones de la gestación:
  -Alteración del volumen de líquido amniótico.

-Intervenciones quirúrgicas sobre el útero.
-Presencia de contracciones uterinas.

c-Factores de riesgo de tipo infeccioso-inflamatorio:

- Infecciones como periodontitis, infecciones urinarias, etc.
- Corioamnionitis (ver más adelante).

A pesar de los avances logrados en los últimos años las cifras de prematurez no han podido ser disminuidas en forma significativa. Quizás en el PP provocado (por indicación médica) se ha mejorado más que en el espontáneo que nos ocupa. Una de las razones fundamentales de esto es su origen multifactorial. Existen distintas etiologías (sobredistensión, hormonal, infeccioso, inmunológico, genéticas, vasculares, etc.) que pueden desencadenar una vía final común con activación de las contracciones y modificaciones cervicales. Una de las más consideradas e investigadas es considerar al PP como una "enfermedad inflamatoria sistémica".

Prevención de la prematurez:

Acorde a los actuales conceptos sanitarios las estrategias de prevención **se dividen en cuidados primarios, secundarios y terciarios.**

- Prevención primaria: eliminación o reducción de riesgo en toda la población. Atención primaria.
- Prevención secundaria: selecciona pacientes con riesgo aumentado para su seguimiento y tratamiento profiláctico. Requiere instrumentos efectivos de tamizaje en casos de riesgo e intervenciones capaces de evitarlo o reducirlo.
- Prevención terciaria: es el tratamiento una vez que la enfermedad se ha instalado. Constituye el cuadro de la amenaza del PP: tocolíticos, corticoides y sulfato de magnesio para neuroprotección (ver más adelante).

a-Prevención Primaria:

- Evitar consumo de sustancias (alcohol, drogas, tabaco).
- Prevenir infecciones de transmisión sexual. Uso de suplementos vitamínicos (sin evidencia científica).
- Control de enfermedades que propicien el PP: obesidad, hipertensión, diabetes.

b-Prevención secundaria:

Identificación de factores de riesgo, mediante:

- Anamnesis: antecedente previo de PP.

- Marcadores clínicos (de escasa utilidad): contracciones uterinas, hemorragia vaginal, sst. de Bishop.
- Marcadores bioquímicos: fibronectina fetal (fFN).
- Marcadores ecográficos: medición longitud cervical.

Quizás el factor de riesgo más importante es el haber tenido un PP anterior. El riesgo aumenta proporcionalmente al número y a la EG. **(Cuadro 1).**

Cuadro 1

Estudio	RR de Recurrencia de PP (95% IC)	EG para recurrencia de PP
MFMU Network	2.5 (1.9-3.2)	Primer parto 37 s
Missouri (1989-97)	3.6 (3.2-4.0)	Primer parto 35 s
Dallas, (1988-99)	5.9 (4.5-7.0)	Primer parto 35 s
Denmark (1982-87)	4.8 (3.9-6.0)	Primer parto 32-36 s
Denmark, MFMU Network	6.0 (4.1-8.8)	Primer parto 32 s
MFMU Network	10.6 (2.9-38.3)	Primer parto 28 s

En prevención secundaria es donde, teniendo factores de riesgo identificados como el antecedente de PP y el acortamiento cervical, se han podido establecer intervenciones efectivas para disminuir su incidencia.

La Progesterona (P) debido a sus efectos favorables sobre la quiescencia uterina, su acción antiinflamatoria y protectora sobre el cérvix evitando la degradación del colágeno es la hormona "Gestacional" por excelencia. Es una herramienta eficaz en la prevención del PP.
Meis[2] en el año 2003, en una población de alto riesgo, mostró una reducción de PP a las 37-35 y 32 semanas de EG (RR 0.66; IC 95%: 0.67 y 0.58) mediante la administración de 17-OH-Progesterona IM entre las semanas 16-36

En el mismo año da Fonseca[3] demuestra también una reducción significativa a las 37 y 34 semanas con 100mg/día vaginal de P administrada entre las 24 y 34 semanas. En el año 2013 se presenta el metaanálisis de Cochrane[4] (Dodd) de 36 ensayos controlados aleatorios (8523 mujeres y 12515 lactantes) en pacientes de alto riesgo de PP. Encontraron no solo una reducción en el mismo sino también disminución en la morbimortalidad neonatal **(Cuadro 2).**

Cuadro 2. Progesterona para la prevención del PP
Dodd-Cochrane CD004947

Nacimiento <34 s (RR 0.31; IC 95%:0.14-0.69) Nacimiento <37 s (RR 0.55; IC 95%:0. 42- 0.74) Muerte neonatal (RR 0.45; IC 95%: 0.27-0.76) Necesidad de ARM (RR 0.40; IC 95%: 0.18-0.90) Enterocolitis necrotizante (RR 0.30; IC 05%: 0.10-0.89) Ingreso a UCIN (RR 0.24;IC 95%: 0.14-0.40)

Jarde[5] presentó en el año 2018 una revisión sistemática donde, no solo ratifica la acción preventiva en sus distintas formas de administración, sino también su superioridad respecto al cerclaje y el pesario en pacientes de alto riesgo. Si bien tanto la P vaginal como la IM tuvieron similar eficacia, esta última demostró además una reducción de la mortalidad neonatal, por lo que aconseja su uso.

En el año 2020 la FDA (Food and Drug administration) de los EEUU decide reproducir el mismo trabajo de Meis del 2003 (condición establecida al aprobarlo rápidamente ese año). El estudio PROLONG[6] que reproduce en forma exacta el realizado anteriormente con la 17OHP, no demostró ninguna eficacia en la reducción de la prematurez ni en el desenlace neonatal. Las discordancias entre los resultados de ambos estudios podrían ser explicadas por las diferencias poblacionales. En el de Meis, la mayor parte de las pacientes eran de alto riesgo (Afroamericanas en gran parte) con una prevalencia del 54% del PP en el grupo placebo;mientras que en el PROLONG se tomó una población Americana y Europea con menor prevalencia de esta patología.

Debido a estos resultados, en octubre de 2020 el Centro para la Evaluación e Investigación de drogas de la FDA decide retirar la indicación de la Progesterona IM (MAKENA®)[7] para la prevención del PP. La compañía solicitó una audiencia pública luego de lo cual la FDA decidirá. Greene[8] advierte sobre las consecuencias que podría tener esta determinación y alienta a mantener la forma IM para su uso en poblaciones de alto riesgo del PP. Posteriormente la Sociedad de Medicina Materno Fetal (SMMF)[9] publicó una declaración donde dice que, posiblemente explicadas por las diferencias poblacionales y a pesar de los dudosos beneficios pero seguros de su inocuidad a corto plazo, se puede administrar en pacientes de muy alto riesgo de PP.

El otro factor de riesgo muy estudiado es el acortamiento cervical. Hace muchos años, Iams y otros autores[10] mostraron que un cuello corto (<25 mm) en el segundo trimestre del embarazo aumenta el riesgo del PP. El riesgo es mayor cuanto más corto es el cuello, si la evaluación es antes de las 24 semanas y en pacientes con antecedentes de PP.

La longitud cervical (LC) debe ser medida por vía vaginal, con la técnica correcta y por ecografistas entrenados y certificados en su medición. **Las Figuras 1 y 2** muestran la técnica e imágenes de ecografías.

Figura 1. Medición transvaginal de la LC

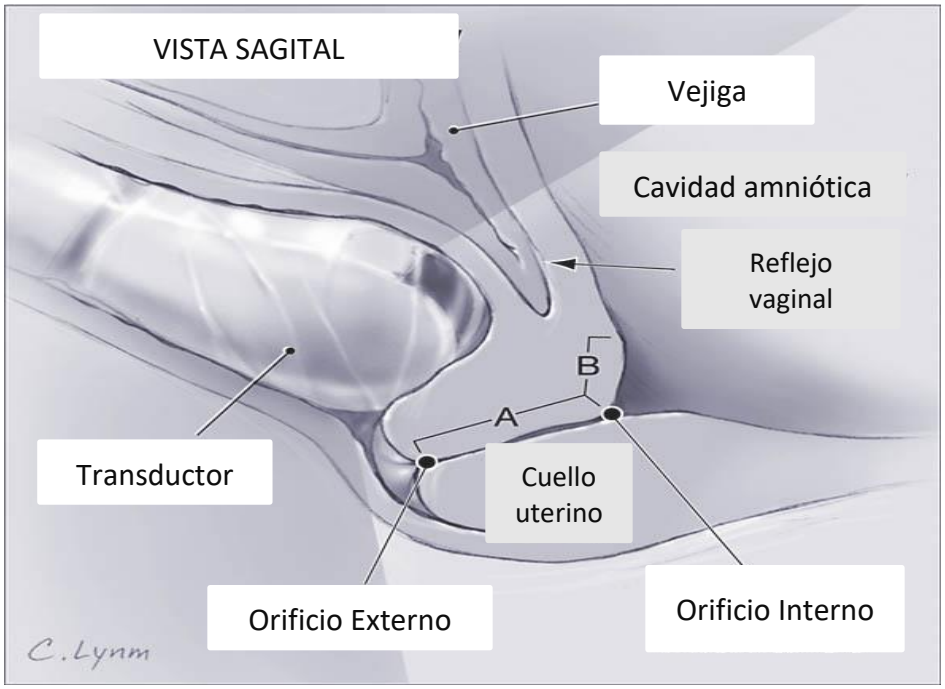
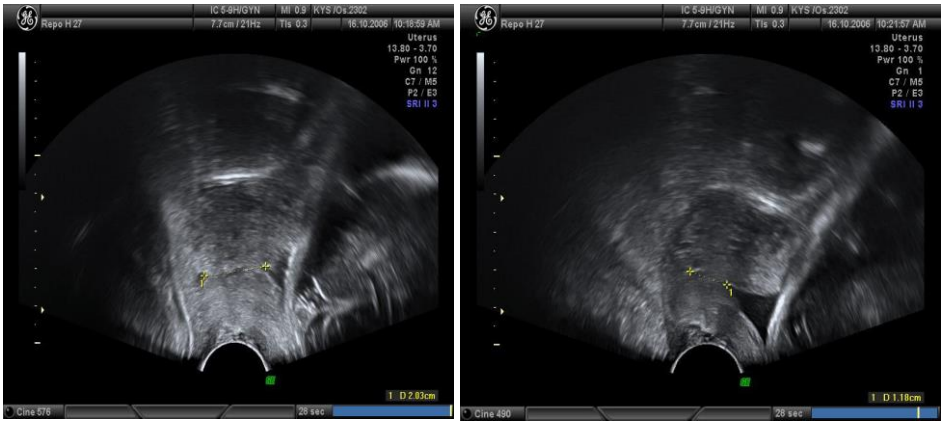


Figura 2. Imágenes ecográficas que muestran acortamiento cervical



La pregunta que muchos profesionales se realizan es:

¿Se debe realizar la pesquisa universal de la LC en todas las pacientes?

Las distintas Sociedades Científicas Internacionales tienen opiniones variadas. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), la SMFM y la Sociedad Canadiense de Obstetricia y Ginecología (SOGC) no la aconsejan. Otras como la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y la de Nueva Zelanda (RANZCOG) están a favor de realizarla. El Ministerio de Salud de la Nación (MSN) en las recomendaciones del año 2017, debido a su bajo valor predictivo positivo, solo lo indica en pacientes con antecedentes de PP.

¿Cómo actuar en aquellas con cuello corto (CC) asintomáticas? ¿El hallazgo de un CC y su tratamiento con P disminuye el PP?

Son[11] y colaboradores, realizaron medición universal de la LC en pacientes nulíparas y en mujeres con antecedentes del PP, administrando P vaginal en aquellas con CC (<20mm). Reportaron una reducción significativa del PP a las 37, 34 y 32 semanas con OR de 0.82, 0.74 y 0.74 respectivamente.

¿Es su determinación costo-efectiva?

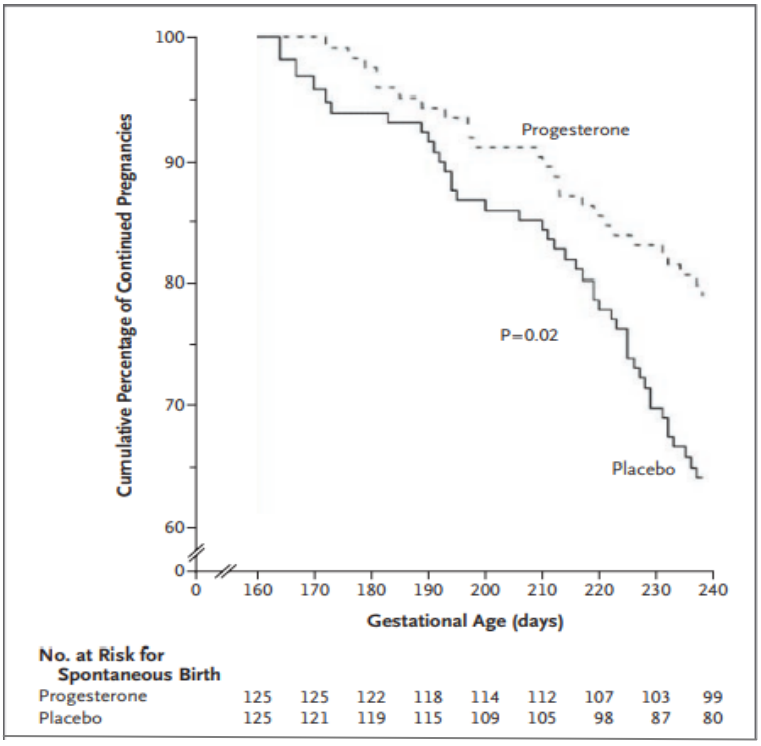
Parry[12] haciendo un cálculo estadístico sobre una población supuesta de 10000 pacientes, mu que para encontrar un CC utilizando los datos del trabajo de Fonseca (índice de CC 1.7%) habría que realizar 400 estudios vaginales y 588 si se basa en el de Hassan (índice de CC 2.28%).

Por otro lado, la incidencia de CC depende mucho de la población estudiada. Facco[13] divide las pacientes en tres categorías distintas: una con antecedentes de PP (alto riesgo), otra

nulíparas y la tercera aquellas con antecedentes de partos pero solo de término (menor riesgo). La cantidad de estudios a realizar para prevenir un PP a las 34 semanas (encontrando un CC<20mm) fue de 97, 221 y 802 respectivamente. Jain[14]en pacientes sin antecedentes de PP, reporta que la medición universal del cuello uterino y el tratamiento con P vaginal en aquellas con CC <20 mm, sería costo-efectiva si lograra reducir el PP antes de la semana 33 en un 36%. Se aconseja la medición seriada del cuello uterino en pacientes con mayor riesgo del PP (16-20 s), medicadas con P. La medición universal en nuestro país no es aconsejable por su bajo valor predictivo positivo (VPP) y porque no se cuentan con los recursos humanos y técnicos apropiados para realizarla sistemáticamente. Podría implementarse en determinados lugares si se cuenta con los ecografistas entrenados y los ecógrafos adecuados para hacerla[15-18]

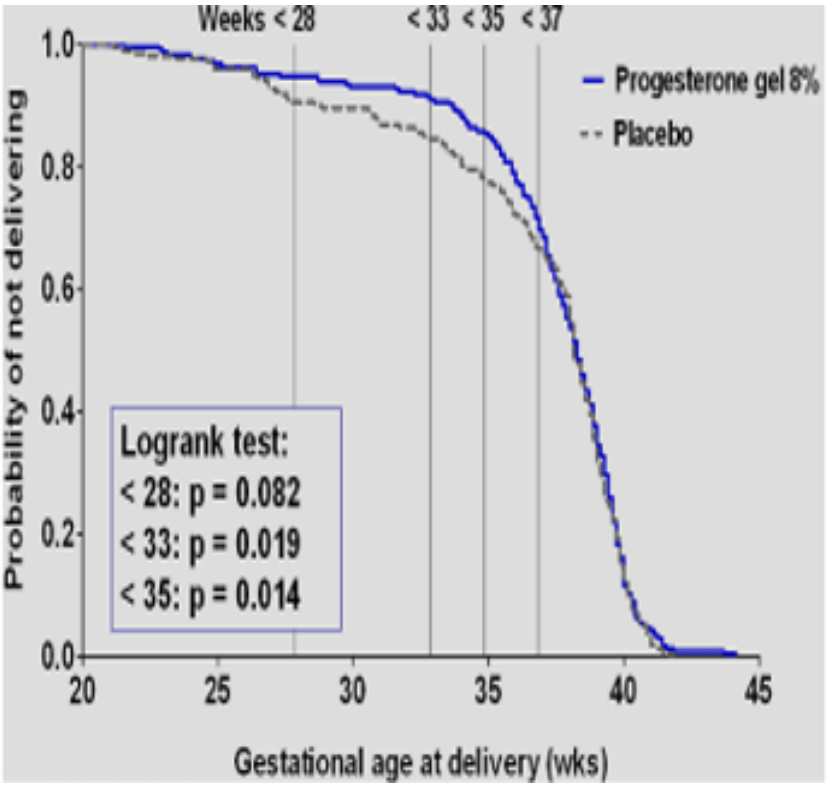
Si se realiza y se encuentra un CC (< 25mm) en un estudio ecográfico (18-24 s), en pacientes sin antecedentes de PP el tratamiento con P disminuye el riesgo del mismo. Hay múltiples estudios que muestran que el tratamiento con P vaginal (200mg/día) reduce ese riesgo. Da Fonseca[(19)] y colaboradores en un estudio publicado en el NEJM aleatorizó a 413 pacientes con CC (≤15mm) a 200mg/día de P vaginal o placebo entre las 24-34 semanas de gestación. Como vemos en la **Figura 3** encontró una reducción del PP.

Figura 3



Hassan[12] **(Figura 4)** también encontró un efecto favorable con gel de P, determinando un número necesario a tratar (NNT) de 14.

Figura 4



En el año 2018, Roberto Romero realiza un metaanálisis con P vaginal para prevención del PP. Mostró una reducción significativa a las 33 y 34 semanas además de una disminución en los resultados perinatales adversos. También ratificó la costo-efectividad de la determinación universal de la LC al encontrar una reducción del PP del 38% a las 33 semanas (Cuadro 3)22-23

Cuadro 3

Romero,R; Progesterona vaginal para prevención
Del PP y un resultado perinatal adverso en embarazos simples
Con cuello corto: Metaanálisis.
Am J Obstet Gynecol 2018;218:161

<34 sem.....RR 0.72 (0.55-0.95)
<33 sem.....RR 0.62 (0.47-0.81) ..NNT:12
<SDR.....RR 0.47 (0.27-0.81)
<morbi-mort comp.....RR 0.59 (0.38-0.91)
<1500 grs.....RR 0.62 (0.44-0.86)
<NIUC.....RR 0.68 (0.53-088)

- 38% de reducción a las 33 sem (costo/efectiva)
- Sin diferencias en el desarrollo neurológico a 2 años

Otra medida de prevención utilizada es el cerclaje. Hay distintos tipos:

- El realizado a las 12-14 s por historia de antecedentes de pérdidas de embarazos por incompetencia ístmico-cervical. El Grupo de trabajo del Royal College of Obstetrics and Gynaecology reportó una reducción del 25% de PP de <33 s.

- El realizado por medición ecográfica seriada. Como ya hemos visto, en casos con CC en embarazos de bajo riesgo, la indicación es la P. No se ha demostrado la eficacia del cerclaje en pacientes con estas características. En cambio, las que tienen antecedentes de PP medicadas con P, si la medición de la LC es < 25mm, la realización de un cerclaje (Mc Donald o Schirodkar) ha mostrado ser efectiva. El metaanálisis de Berghella del 2011 así lo demuestra **(Cuadro 4).** A menor EG de las pérdidas anteriores, más temprano se debe iniciar la medición (14-16 s). Se debe repetir, acorde a la LC (25-29 mm o >30mm), hasta la semana 24 cada 1 o 2 semanas. También se ha visto que en mujeres con CC y antecedentes de PP la eficacia de reducción del PP es similar, sin diferencias significativas, con la P o con el cerclaje (Conde-Agudelo)[24] .
- Finalmente tenemos el cerclaje de emergencia cuando se encuentra tempranamente dilatación y APP, generalmente con bolsa prominente. Hay trabajos que demuestran un beneficio del cerclaje vs no cerclaje y conducta expectante (Ehsanipoor)[25]. Hubo una diferencia de nacimiento en el grupo cerclaje de 30.6 s vs

25.2 s en el control (RR 1.65; IC 95% 1.19-2.28). Es muy importante tener en cuenta que el éxito o fracaso del cerclaje en estos casos está ligado a la presencia de infección o inflamación amniótica. Conviene por lo tanto tratar de descartar las mismas antes de realizar el procedimiento. Recientemente se han publicado trabajos de Romero con infección o inflamación presentes, tratadas con antibióticos múltiples y éxito posterior en el cerclaje.

Cuadro 4

Cerclage for Short Cervix on Ultrasonography in Women With Singleton Gestations and Previous Preterm Birth

A Meta-Analysis

(Obstet Gynecol 2011;117:663-71)
DOI: 10.1097/AOG.0b013e31820ca487

Vincenzo Borghella,MD, Timothy J.Rafael;MD, Jeff M. Szychowski, PkD, Orion A. Rust, MD and John Owen,MD,MSPH,

-Embarazos simples c/ant. De PP y CC <25mm significativa reducción de PP de <35 sem en aquellas con cerclaje (28-4% vs 41.3%):

RR 0.70 IC 98% 0.55-0.89

-Cerclaje también redijo el PP a las 37-32-28 y 24 sem.

-La morbilidad perinatal fue significativamente reducida (15.6% vs 24.8%):

RR 0.64 IC 95% 0.45-0.91

Como vimos antes el trabajo de Jarde del 2018, indica que la P fue la mejor intervención para prevenir el PP en embarazos simples con factores de riesgo, reduciéndolo a las 34 y 37 semanas además de disminuir la morbi-mortalidad neonatal. Resalta su mayor efectividad respecto al cerclaje y el pesario para prevenir el PP y la muerte neonatal.

Embarazos Múltiples

En los embarazos múltiples ni la P, ni el cerclaje ni el pesario han demostrado reducir el PP. Jarde[26] en una revisión sistemática realizada en el 2017 no encuentra beneficio con ninguna de estas tres intervenciones respecto a la reducción del PP, aunque muestra una mejora con la P respecto a los nacidos de <1500grs (RR 0.71; IC 95%: 0.52-0.98) y menor necesidad de ventilación mecánica (RR 0.61; IC 95%: 0.45-0.82).
Otros autores como Romero[27], en embarazos múltiples con CC < 25 mm y dosis altas de P de 200mg/día o El-Rafaie[28] con 400mg/día han encontrado cierta reducción del PP y algunos efectos favorables en la morbilidad neonatal. Sin embargo, si bien es utilizado por algunos autores, necesita de mayor evidencia científica. A pesar de que no está comprobado el beneficio de la P en los embarazos múltiples algunos la utilizan y realizan la medición seriada de la LC. El hallazgo de un CC (<de 15-10 mm), podría identificar un subgrupo de mayor riesgo de PP que requeriría mayor control o internación por riesgo de APP.

En conclusión

1-Mujeres con antecedentes de PP

-P natural vaginal 100-200 mg/día entre las 16-37 semanas y medición seriada de la LC.
(Hay todavía discusión en relación al uso 17-OH-P 250 mg iM).

2-Con antecedentes de PP y CC:

-El cerclaje es una opción.

3-Aquellas con CC sin antecedentes de PP:

-18-24 semanas P 100-200 mg/día hasta las 37 s.

Prevención terciaria

Comprende todas las acciones médicas eficaces realizadas ante el cuadro de APP que nos permitan disminuir la morbimortalidad asociada. ¿Qué es una APP? El MSN la define como la presencia de contracciones uterinas con una frecuencia de 1 c/10 min, de 25-30 segundos de duración palpatoria, que se mantienen durante una hora, con borramiento del cuello uterino del 50% o menos y una dilatación igual o menor a 3 cm, entre las 22-36$^{6/7}$ semanas de gestación. Su diagnóstico es esencialmente clínico. Existen métodos auxiliares difíciles de emplear en Argentina como la fibronectina fetal (fFN) y la medición de la LC al ingreso. Asociado a este cuadro clínico una fFN negativa y/o un cuello de más de 30mm tienen un alto valor predictivo negativo. Utilizando solo el criterio clínico (habitual en nuestro país) puede ocurrir un sobrediagnóstico de este cuadro y un mayor número de internaciones.

Peaceman [29] reportó que, en el 80% de las presuntas APP tratadas el PP no se van a producir. En el Hospital Argerich, del 100%de pacientes internadas por primera vez como APP, solo 3/10 terminaron con PP.

Ante un cuadro confirmado de APP, deben emplearse bien los días ganados para disminuir la morbimortalidad neonatal, retrasando en lo posible el nacimiento mediante la administración de tocolíticos[30].

El objetivo mínimo consiste en ganar 48 horas para:

a) Transferencia a centros con complejidad neonatal acorde a la edad gestacional (regionalización).
b) Administración de corticoides.
c) Sulfato de MG (parto inminente).
d) Prevención infección por EβHemolítico (trabajo de parto).

Tocolisis

Ante un cuadro de APP se debe internar a la paciente. Además de los controles generales, solicitar:

a) Estudios de rutina de laboratorio.
b) Urocultivo y cultivo anal y vaginal para EGB.
c) Certificar la buena salud fetal (ecografía y/o monitoreo fetal) y la ausencia de signos o síntomas de patologías que contraindiquen la úteroinhibición
    - Corioamnionitis.
    - Malformaciones fetales letales.
    - Evidencia de compromiso fetal.
    - Preeclampsia severa o eclampsia.
    - Hemorragia materna con inestabilidad hemodinámica.
    - Contraindicaciones específicas para c/tocolítico.

Es importante recordar que la corioamnionitis es de diagnóstico clínico siendo los métodos auxiliares como el hemograma solo útil ante la presencia de signos o síntomas (ver más adelante)

Algunos tratamientos no farmacológicos como la hidratación y el reposo en cama no han demostrado utilidad.

Los antibióticos no han demostrado efectividad en casos de APP con membranas íntegras (Cochrane).

El tocolítico ideal no existe. Todas las drogas úteroinhibidoras tienen ventajas y desventajas Si bien han demostrado frenar el PP por 48 horas no han logrado disminuir la prematurez (Hass)[31]. Debido a las contraindicaciones propias de cada una, el obstetra debe conocer muy bien la historia clínica de la paciente para ver cuál de ellas emplear. Las más utilizadas son los β-miméticos, bloqueantes de los canales del calcio, inhibidores de la prostaglandina sintetasa (AINES) y los antagonistas de la oxitocina.

Todos se miden acorde a su efectividad, o sea al porcentaje de pacientes que siguen embarazadas después de 48 horas y a los 7 días y por su tolerancia expresada por el porcentaje de aquellas con efectos no deseados que llevan a suspenderlo o reemplazarlo [32]

El **Cuadro 5** muestra los distintos efectos adversos de los tocolíticos. Se excluye el sulfato de magnesio ya que ha dejado de ser empleado como úteroinhibidor.

Cuadro 5. Tocolíticos. Efectos adversos y contraindicaciones.

The American College of Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

PRACTICE BULLETIN

CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR OBSTETRICIAN–GYNECOLOGISTS

NUMBER 171, OCTOBER 2016 (Replaces Practice Bulletin Number 159, January 2016)

FÁRMACO	EFECTOS ADVERSOS MATERNOS	EFECTOS ADVERSOS FETALES	CONTRAINDICACIONES
Bloqueantes del Calcio	Mareos, rubor, hipotensión. Supresión del ritmo cardíaco, contractilidad y presión sistólica del VI al combinar con SO4Mg. Elevación de transaminasas.	No tiene efectos adversos conocidos.	Hipotensión y en lesiones cardíacas precarga dependientes, como la insuficiencia aórtica.
AINES	Náuseas, reflujo esofágico, gastritis, vómitos. En pacientes con desórdenes previos hemorrágicos disfunción plaquetaria raramente de significación clínica.	Cierre precoz del ductus arterial intraútero. Oligoamnios. En pretérminos enterocolitis necrotizante y patente	Disfunciones plaquetarias o trastornos hemorrágicos, disfunción hepática, úlcera gastrointestinal, disfunción renal y asma (en mujeres con hipersensibilidad a la aspirina).

		de ductus arterioso en Recién Nacidos.	
Agonistas de los receptores β-adrenérgicos	Taquicardia, hipotensión, temblor, palpitaciones, respiración entrecortada, malestar torácico, edema pulmonar, hipopotasemia e hiperglicemia.	Taquicardia fetal	Taquicardia. Enfermedades cardíacas maternas sensibles y DBT mal controlada.

Uno de los tocolíticos más empleados en nuestro país son los β-agonistas (ritodrine, isoxuprina, terbutalina, etc.). Actúan estimulando los receptores β a nivel uterino, pero al no ser β2 específicos, también estimulan los receptores β1 especialmente en corazón y pulmón de ahí sus efectos colaterales. Conviene realizar un control de ECG y valoración cardiológica previo a su uso. Hemos empleado con más asiduidad el Ritodrine, se debe adaptar la dosis: 2 ampollas de 50 mg en 500cc de suero glucosado al 5% (dilución 200 mcg/ml) hasta eliminar las contracciones con la mínima dosis efectiva. Iniciar a 50 mcg/min (5 gotas/min), aumentando 50 mcg/min cada 10 minutos hasta dosis mínima necesaria o aparición de efectos secundarios; dosis usual 150-350 mcg/min. Máxima 400 mcg/min.

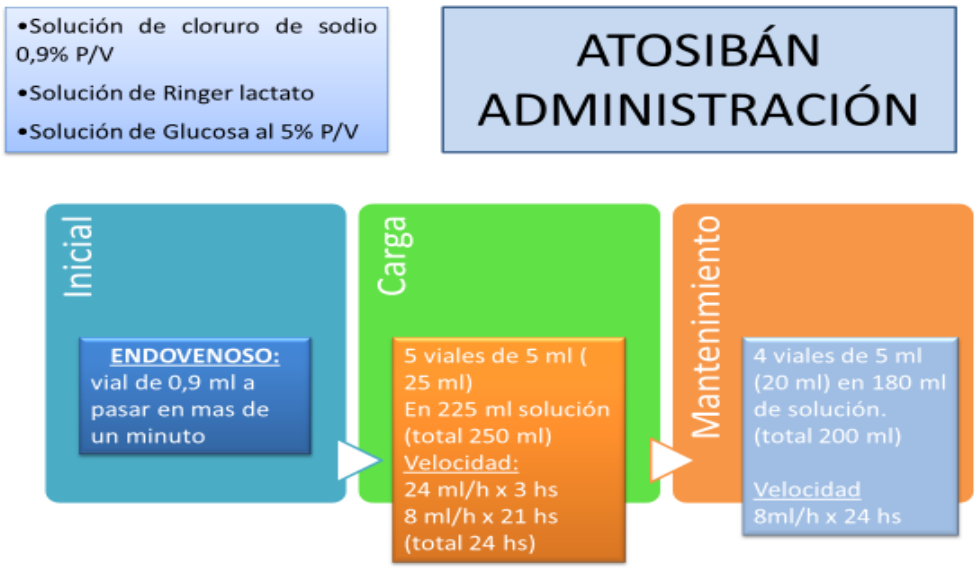
De los tocolíticos estudiados en el metaanálisis de Hass [33], los β-miméticos fueron los que más frecuentemente causaron efectos adversos obligando a discontinuarlos (RR 22.68; IC 95%: 7.51- 73.67). Si bien todos fueron efectivos en retardar 48 horas el nacimiento, la indometacina mostró los mejores resultados. La misma actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas. Se la emplea por vía oral o rectal, dosis inicial 50-100 mg y dosis mantenimiento 25-50 mg vía oral c/4-6 horas, máximo 48 horas. No debe usarse más allá de las 32 semanas de gestación (cierre precoz del ductus).

Conde Agudelo y Roberto Romero [34] también encontraron que la indometacina fue más efectiva, tuvo menos efectos colaterales y mejores desenlaces neonatales. Al comparar los β-miméticos con las drogas bloqueantes de los canales del calcio, especialmente con la más usada que es la Nifedipina, esta última, si bien tiene igual efecto úteroinhibidor, demostró tener menos efectos adversos. Se la emplea por vía oral. La dosis inicial es de 10-20 mg c/15-30 min. (máximo 40mg en la primera hora) y posteriormente 10-20 mg cada 6-8 horas por 48-72 horas ajustadas de acuerdo con la actividad uterina. Dosis superiores a los 60 mg se asocian con un incremento 3-4 veces mayor de los efectos adversos como cefaleas e

hipotensión. Se debe vigilar estrictamente la TA y nunca usar en la embarazada por vía sublingual por la probable hipotensión.

Otro grupo de tocolíticos posibles de emplear son los antagonistas de la ocitocina (Atosibán) que compiten con esta por los receptores en el miometrio. Distintos trabajos, como el metaanálisis de Cochrane, el APOSTEL III y otros, han comparado su eficacia y efectividad respecto a otros tocolíticos [35-36]. En el estudio de Aya Ashraf Ali [37] del año 2019 se compara su eficacia y tolerancia respecto a la nifedipina. Si bien a las 48 horas la eficacia (RR 1.06; IC 95%: 0.92-1.22 P:0.440) y efectividad (RR 0.93; IC 95%: 0.84-1.03 P:0.1777) del Atosibán fue similar, presentó muchos menos efectos colaterales (hipotensión, cefaleas, y taquicardia) con mayor seguridad materna y fetal en su uso.
A pesar de tener igual potencia úteroinhibidora que los otros tocolíticos y de ser superior en cuanto a no presentar efectos adversos maternos y/o fetales, debido a su costo, algunos lo emplean solo en casos especiales de pacientes diabéticas, cardiópatas, embarazos múltiples y otros donde los demás tocolíticos están contraindicados. La **Figura 5** muestra los pasos a seguir para su administración.

Figura5


•Solución de cloruro de sodio 0,9% P/V
•Solución de Ringer lactato
•Solución de Glucosa al 5% P/V
ATOSIBÁN ADMINISTRACIÓN
Inicial
ENDOVENOSO:
vial de 0,9 ml a pasar en mas de un minuto
Carga
5 viales de 5 ml (25 ml)
En 225 ml solución (total 250 ml)
Velocidad:
24 ml/h x 3 hs
8 ml/h x 21 hs
(total 24 hs)
Mantenimiento
4 viales de 5 ml (20 ml) en 180 ml de solución.
(total 200 ml)
Velocidad
8ml/h x 24 hs

El MSN en sus guías del 2015 indica como drogas tocolíticas los β-miméticos y los antagonistas de la oxitocina. Estos dos a su vez son los únicos autorizados específicamente como úteroinhibidores.

Las distintas Sociedades Internacionales varían en sus indicaciones pero la tendencia mundial es al uso cada vez mayor de la Nifedipina y Atosibán y menor de los β- miméticos **(Cuadro 6).**

Cuadro 6

GUÍAS CLÍNICAS
ACOG(2016): Nifedipina/B.miméticos o Indometacina
SMMF (2016): Nifedipina (<32 sem. Indmetacina)
SEGO (2016): Nifedipina-Atosibán (<24 sem. Indometacina)
RCOG (NICE-2015): Nifedipina-Atosibán (NO BM)
MSN (2015): B.miméticos-Atosibán
CBGOF (2017):Atosibán y Nifesipina
SOGD (?): Indometacina/Nifedipina
DGGG,OEGGG y SGGG (2019): Atosibán/Nifed/Indom
CADA VEZ MÁS CONTRAINDICAN EL USO DE β-AGONISTAS

En base a todo lo expuesto surge la pregunta: *¿Qué fármaco elegir?* En embarazos de menos de 32 semanas indometacina es una buena opción. Los β-adrenérgicos son los que tienen mayores efectos adversos. Analizando las guías Internacionales cada vez se utiliza más la nifedipina y el atosibán. Este último sería de elección ya que tiene igual potencia úteroinhibidora pero es el de mayor tolerancia y menores efectos adversos maternos y fetales. El equipo médico actuante debería basar la elección del tocolítico en su propia experiencia clínica y las evidencias acumuladas, para poder así ofrecer el tratamiento más adecuado para cada caso.

Una vez establecida la tocolisis se controlarán las contracciones uterinas. Puede ocurrir que

no se logre la úteroinhibición deseada. En ese caso se puede cambiar el tocolítico pero nunca usar dos drogas juntas. Si se continúa sin lograr el efecto buscado se debe plantear una posible resistencia o un diagnóstico equivocado como ¿desprendimiento normoplacentario ?, ¿corioamnionitis? En el caso de progresión a un trabajo de parto prematuro, suspender tocolisis e iniciar rápidamente la administración de sulfato de magnesio como neuroprotector (ver más adelante). En caso de tener éxito se mantendrá la tocolisis por 48 horas. En algunos centros cumplido ese lapso se realiza una ecografía para medición de la LC, si es ≥ 30 mm ello permite indicar el alta con mayor seguridad ¿falsa APP?.

Por el contrario, un cuello corto obliga a una conducta expectante una vez retirada la úteroinhibición. Si se acompaña de contracciones se puede repetir la tocolisis acorde a cada caso en particular y a las disponibilidades de Neonatología del Servicio. Los distintos metaanálisis realizados por la Cochrane Data Base sobre el uso de tocolíticos con dosis de mantenimiento no han demostrado efectividad en su administración y por lo tanto no deberían ser indicados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Estadísticas vitales. Información básica Argentina - Año 2018 MSN-ISSN: 1668-9054 Serie 5 Número 62 Buenos Aires, diciembre de 2019.

2. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, Spong CY, Hauth JC, Miodovnik M, Varner MW, Leveno KJ, Caritis SN, Iams JD, Wapner RJ, Conway D, O'Sullivan MJ, Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM, Peaceman AM, Gabbe S; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. N Engl J Med, 2003.348(24). p 2379-85. Erratum in: N Engl J Med, 2003. 349(13). p 1299.

3. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. Am J Obstet Gynecol, 2003.188(2). p 419-24.

4. Dodd JM, Jones L, Flenady V. et al. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women consider to be at risk of preterm birth. Cochrane database Syst Rev 2013; CD004947.

5. Jarde A, Lutsiv O, Beyene J, Mc Donald S.D. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. BJOG, 2019.126 (5). p 556-567.

6. Blackwell S et al. 17-OHPC to prevent Recurrent Preterm Birth in singleton gestations (PROLONG Study): A multicenter, international, randomized double-blind trial. Am J Perinatol, 2020. 37(2). p 127-136.

7. Chang CY, Nguyen CP, Wesley B, Guo J, Johnson LL, Joffe HV. Withdrawing Approval of Makena-A proposal from the FDA center for drug evaluation and research. Perspective. N Engl J Med, 2020. 383. e131.

8. Greene MF, Klebanoff MA, Harrington D. Preterm Birth and 17OHP - Why the FDA

Should Not Withdraw Approval. N Engl J Med, 2020. 383(24). e130.

9. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Electronic address: pubs@smfm.org. SMFM Statement: Use of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2020. 223(1): p16-18. Erratum in: Am J Obstet Gynecol. 2020. 223(6). p 918.

10. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. N Engl J Med. 1996. 29;334(9). p 567-72.

11. Facco FL, Simhan HN. Short ultrasonographic cervical length in women with low-risk obstetric history. Obstet Gynecol. 2013.122(4). p 858-862. Erratum in: Obstet Gynecol. 2014. 123(5). p 1109.

12. Son M, Grobman WA, Ayala NK, Miller ES. A universal mid-trimester transvaginal cervical length screening program and its associated reduced preterm birth rate. Am J Obstet Gynecol. 2016. 214(3). p 365.e1-5.

13. Parry S, Simhan H, Elovitz M, Iams J. Universal maternal cervical length screening during the second trimester: pros and cons of a strategy to identify women at risk of spontaneous preterm delivery. Am J Obstet Gynecol. 2012. 207(2). p 101-6.

14. Jain S, Kilgore M, Edwards RK, Owen J. Revisiting the cost-effectiveness of universal cervical length screening: importance of progesterone efficacy. Am J Obstet Gynecol. 2016. 215(1). p 101.e1-7.

15. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, McIntosh J, Feltovich H, Berghella V, Manuck T. The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention. Am J Obstet Gynecol. 2016. 215(3). p 2-7.

16. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics and the American Institute of Ultrasound in Medicine. Practice Bulletin No. 175: Ultrasound in Pregnancy. Obstet

Gynecol. 2016. 128(6): e 241-e256.

17. Lim K, Butt K, Crane JM; DIAGNOSTIC IMAGING COMMITTEE; FAMILY PHYSICIANS ADVISORY COMMITTEE; MATERNAL FETAL MEDICINE COMMITTEE. SOGC Clinical Practice Guideline. Ultrasonographic cervical length assessment in predicting preterm birth in singleton pregnancies. J Obstet Gynaecol Can. 2011. 33(5). p 486-499.

18. Dirección de Maternidad e Infancia del MSN, Recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la APP, atención del PP espontáneo y rotura prematura de membranas, edición 2015.

19. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. N Engl J Med. 2007. 357(5). p 462-9.

20. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, Vijayaraghavan J, Trivedi Y, Soma-Pillay P, Sambarey P, Dayal A, Potapov V, O'Brien J, Astakhov V, Yuzko O, Kinzler W, Dattel B, Sehdev H, Mazheika L, Manchulenko D, Gervasi MT, Sullivan L, Conde-Agudelo A, Phillips JA, Creasy GW; PREGNANT Trial. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011. 38(1). p 18-31.

21. Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, Robson SC, McConnachie A, Petrou S, Sebire NJ, Lavender T, Whyte S, Norrie J; OPPTIMUM study group. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2016. 387(10033). p 2106-2116. Erratum in: Lancet. 2019. 393(10168). p228. Erratum in: Lancet. 2019. 393(10181). p1596.

22. Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Hassan SS. Vaginal progesterone decreases preterm birth ≤ 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016. 48(3). p 308-17.

23. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Nicolaides KH. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. Am J Obstet Gynecol. 2018. 218(2).p 161-180.

24. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides K et al. Vaginal progesterone vs cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2013. 208. 42e1-42. e18.

25. Ehsanipoor RM, Seligman NS, Saccone G, Szymanski LM, Wissinger C, Werner EF, Berghella V. Physical Examination-Indicated Cerclage: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol. 2015. 126(1). p 125-35.

26. Jarde A, Lutsiv O, Park CK, Barrett J, Beyene J, Saito S, Dodd JM, Shah PS, Cook JL, Biringer AB, Giglia L, Han Z, Staub K, Mundle W, Vera C, Sabatino L, Liyanage SK, McDonald SD. Preterm birth prevention in twin pregnancies with progesterone, pessary, or cerclage: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2017. 124(8). p 1163-1173.

27. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, Serra V, Da Fonseca E, Abdelhafez MS, Tabor A, Perales A, Hassan SS, Nicolaides KH. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017. 49(3). p 303-314.

28. El-Refaie W, Abdelhafez MS, Badawy A. Vaginal progesterone for prevention of preterm labor in asymptomatic twin pregnancies with sonographic short cervix: a randomized clinical trial of efficacy and safety. Arch Gynecol Obstet. 2016 .293(1). p 61-67.

29. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, Cliver SP, Lukes A, Iams JD, Coultrip L, Eriksen N, Holbrook RH, Elliott J, Ingardia C, Pietrantoni M. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. Am J Obstet Gynecol. 1997. 177(1). p 13-8.

30. Berkman ND, Thorp JM Jr, Hartmann KE, Lohr KN, Idicula AE, McPheeters M, Gavin NI, Carey TS, Tolleson-Rinehart S, Jackman AM, Hasselblad V, Puckett EC. Management of preterm labor. Evid Rep Technol Assess (Summ). 2000. (18). p 1-6.

31. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. Obstet Gynecol. 2009. 113(3). p 585-594.

32. Flenady V, Hawley G, Stock OM, Kenyon S, Badawi N. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. Cochrane Database Syst Rev. 2013:CD000246. doi: 10.1002/14651858.CD000246.pub2.

33. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2012. 345: e6226.

34. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2011. 204(2): 134.e1-20.

35. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DN. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2014: CD004452. doi: 10.1002/14651858.CD004452.pub3.

36. Van Vliet EOG, Nijman TAJ, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kok M, Gyselaers W, Porath MM, Woiski M, Bax CJ, Bloemenkamp KWM, Scheepers HCJ, Jacquemyn Y, Beek EV, Duvekot JJ, Franssen MTM, Papatsonis DN, Kok JH, van der Post JAM, Franx A, Mol BW, Oudijk MA. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2016. 387(10033). p 2117-2124.

37. Ali AA, Sayed AK, El Sherif L, Loutfi GO, Ahmed AMM, Mohamed HB, Anwar AT, Taha AS, Yahia RM, Elgebaly A, Abdel-Daim MM. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of atosiban versus nifedipine for inhibition of preterm labor. Int J Gynaecol Obstet. 2019. 145(2). p 139-148.

CORTICOIDES PRENATALES

Introducción

La administración de corticoides ante la amenaza de parto prematuro (APP) es una de las terapias prenatales más importantes para disminuir la mortalidad y morbilidad neonatal1. Hace muchos años, Liggins y Howie demostraron que un ciclo único de corticoides prenatales (CP) administrado a mujeres con APP redujo la incidencia y la gravedad del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) y la mortalidad2. Posteriormente, muchos estudios confirmaron estos hallazgos y otros demostraron que el tratamiento con CP mejora la estabilidad circulatoria en los recién nacidos prematuros (RNPT), disminuyen la hemorragia intraventricular (HIV) y la enterocolitis necrotizante (NEC) en comparación de los RNPT que no recibieron dicho tratamiento3.

Mecanismos acción

La administración prenatal de corticoides acelera el desarrollo de neumocitos de tipo 1 y tipo 2, lo que lleva a cambios estructurales y bioquímicos que mejoran tanto la mecánica pulmonar (volumen pulmonar máximo, distensibilidad) como el intercambio de gases[4,5] .
La inducción de neumocitos tipo 2 aumenta la producción de surfactante al inducir la producción de proteínas y enzimas necesarias para la síntesis de fosfolípidos.
Otros efectos de los CP incluyen la inducción de receptores beta pulmonares, que desempeñan un papel en la liberación de surfactante y la absorción del líquido alveolar[6]; inducción de enzimas antioxidantes pulmonares fetales[7] y regulación positiva de la expresión génica del canal de Na + epitelial, que es importante para la absorción del líquido pulmonar después del nacimiento[8]. Sin embargo, para que ocurran estos cambios, los pulmones deben haber alcanzado una etapa de desarrollo que responda biológicamente a los corticoides[9] .

Resultados e indicaciones para la administración de corticoide prenatales

La recomendación actual para la administración de CP, es brindar una serie única a mujeres embarazadas entre las $24^{0/7}$ y las $33^{6/7}$ semanas de edad gestacional (EG) que presenten riesgo de parto dentro de los siguientes 7 días, incluidas aquellas con rotura de membranas y gestaciones múltiples[1,3]

Sin embargo, en mujeres embarazadas que cursan la semana $23^{0/7}$ de gestación y que presentan APP dentro de los siguientes 7 días, se puede administrar una serie única, según la decisión de la familia con respecto a la reanimación, independientemente del número de fetos y ruptura de membranas[1,10,11]. La toma de decisión a esta EG debe ser consensuada entre los equipos de obstetricia, neonatología y la familia idealmente en el contexto de una entrevista prenatal. El asesoramiento familiar tiene como objetivo crear confianza, respeto y comprensión mutua, brindando información sobre la morbilidad y mortalidad neonatal basada en la evidencia científica, en la experiencia del equipo y la realidad de cada servicio[11]. Es importante brindar información precisa sobre la expectativa de sobrevida con morbilidad neonatal a esta EG.

En EG más precoces $22^{0/7}$ semanas y las $23^{0/7}$, es poco probable que la administración de CP mejore significativamente la función pulmonar, ya que en esa etapa del embarazo los alveolos son pocos y muy primitivos[9].
Un estudio de cohorte de 4.000 nacimientos, ocurridos de 2001 a 2011 entre 22 a 24 semanas de EG en 11 centros en los Estados Unidos, comparó la sobrevida sin discapacidad neurológica en 3 periodos de tiempo (Grupo1: 2000-2003, Grupo2: 2004-2007, Grupo3: 2008-2011). Se observó un aumento significativo de la sobrevida sin discapacidad neurológica a las 23 y 24 semanas en todos grupos ($p < 0.01$), pero no sucedió lo mismo a las 22 semanas (p:0.80)[12] , evidenciando la menor sobrevida a esta EG.

Una revisión que incluyó 17 estudios y 3,626 RNPT menores de 24 semanas expuestos a CP, encontró reducción de la mortalidad a las 23 (OR: 0.45; IC 95%: 0.33-0.60) y 24 semanas de EG (OR: 0.40; IC 95%: 0.38-0.61), pero no mostró esa reducción a las 22 semanas (OR: 0.66 ; IC 95%: 0.40-.,07)[13].
Otro estudio de cohorte valoró muerte o neurodesarrollo a los 18 a 22 meses de EG corregida en 4924 RNPT entre 22 a 25 semanas de EG expuestos o no a CP. Mostró que los niños no expuestos entre las 23 a 25 semanas, presentaban significativamente menor muerte o discapacidad neurológica: 23 semanas (OR:0.58; IC 95%: 0.42-0.80), 24 semanas (OR:0.62; IC 95%: 0.49-0.78) y 25 semanas de EG (OR:0.61; IC 95%:0.50-0.74). A las 22 semanas su uso no disminuyó significativamente la mortalidad ni la discapacidad neurológica (OR:0.80; IC 95%: 0.29-2.21)[14].

Un reciente metanálisis realizado en el 2018, analizó la mortalidad en RNPT menores de 25 semanas expuestos a CP. Mostró una reducción significativa de la mortalidad tanto a las 24 (OR: 0.46; IC 95%: 0.34-0.62) como a las 23 semanas (OR: 0.49;IC 95%:0.43-0.56). Este estudio también encontró que estos RNPT expuestos a CP presentaban significativamente menor HIV severa (Grado III- IV) y LPV, pero no evidenció diferencias en NEC y DBP[15].

Muchos ensayos aleatorizados publicaron una reducción significativa de la incidencia y severidad de SDR entre los RNPT < de 34 semanas expuestos a la terapia con CP vs placebo o ningún tratamiento. Una revisión sistemática publicada en 2017 resumió estos resultados, incluyó 30 estudios aleatorizados y 8158 RNPT < de 34 semanas. Los CP redujeron la mortalidad neonatal (RR: 0.69; IC 95%: 0.59 a 0.81) y perinatal (RR 0.72; IC 95% 0.58- 0.89), el SDR global (RR: 0.66; IC 95%: 0.56 – 0.77) el moderado o grave (RR: 0.59; IC 95%: 0.38-0.91) y el ingreso a ARM (RR: 0.68; IC 95%:0.56-0.84)[3]. Los RNPT que nacieron entre uno y siete días después de la primera dosis de tratamiento fueron los más beneficiados y presentaron menor SDR (RR: 0.46; IC 95%: 0.35-0.60). Si bien esta revisión mostró una reducción del SDR, no disminuyó significativamente la DBP (RR: 0.86; IC 95%: 0.42-1.79). Con respecto al resto de las morbilidades neonatales, redujo significativamente la HIV (RR: 0.55; IC 95%: 0.40-0. 76), la ECN (RR 0.50; IC 95%: 0.32-0.78) y la sepsis neonatal precoz (RR: 0.60; IC 95%: 0.41-0.88)[3].

Momento de administración

La máxima eficacia parece ocurrir cuando el parto ocurre de uno a siete días después de la administración de la primera dosis de corticoides prenatales[3,16].

Un estudio publicado en el 2015 mostró mayor mortalidad y morbilidad neonatal en RNPT con maduración pulmonar incompleta o completa, pero con nacimiento después de los 7 días, comparándolo con maduración pulmonar completa y nacimiento del RNPT entre el 1 y el 7 día[16].

Sin embargo, algunos estudios muestran que, aún con una dosis única comparándola con RNPT sin maduración pulmonar, los beneficios comienzan a las pocas horas de la administración de CP. [17,18] . Otros autores informan que los efectos fisiológicos aparecen a las 6 horas después de la primera administración [19,20].

Un estudio evidencio que los RNPT nacidos de embarazo sin maduración pulmonar, en relación con aquellos que la recibieron en forma incompleta (al menos una dosis) o completa e independientemente del momento de la administración, tuvieron mayor riesgo de mortalidad y de lesiones neurológicas severas (HIV III-IV), [3,16]. Debido a estos resultados, la recomendación es administrarlos, aun en esquemas incompletos y con amenaza de parto prematuro antes de las 24 horas [1].

Esquema de los diferentes tipos de corticoides

La dosis e intervalos recomendados de tratamiento se ven en la **Tabla 1.**

Tabla 1

Dosis e intervalos de tratamiento				
Droga	Vías de administración	Dosis	N° totales de dosis	Intervalo
Betametasona	Intramuscular	12 mg	2 dosis	24 horas
Dexametasona	Intramuscular	6 mg	4 dosis	12 hs

Committee on Obstetric P. Committee Opinión No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. Obstet Gynecol. Aug 2017.

Algunos autores plantean que se necesitan más estudios para definir cuál es la dosis precisa que demuestre seguridad en el feto y la embarazada con APP.

Un reciente estudio realizado por A. Jobe y col, de diseño crossover, estudió en 48 mujeres sanas no embarazadas la farmacocinética y farmacodinamia. Se administró una combinación IM o VO de 6 mg de Betametasona y 6 mg de dexametasona o combinación mezcla de 6 mg de betametasona 1:1 (3 mg de acetato de betametasona + 3 mg de fosfato de betametasona)[21]. La betametasona intramuscular u oral tiene una vida media de 11 horas, aproximadamente el doble de las 5,5 horas de la dexametasona oral e intramuscular. La mezcla (1: 1) de acetato de betametasona y fosfato de betametasona se pudo medir hasta 14 días después de la administración de una dosis única, (probablemente a partir de un depósito formado por el acetato en el lugar de la inyección) y se acompañó de supresión adrenal, hiperglucemia, neutrofilia, supresión de basófilos y linfocitos CD3CD4 y CD3CD8.

Los autores concluyeron que este resultado genera una hipótesis para el desarrollo de ensayos clínicos que busquen minimizar la exposición fetal y materna en mujeres con riesgo de parto prematuro[21]. Otro estudio, realizado en animales, mostró que una dosis única de acetato de betametasona producía una maduración pulmonar fetal similar a la formulación clínica de 2 dosis de fosfato de betametasona + acetato de betametasona y menor exposición fetal a la betametasona. Si bien, una dosis más baja de acetato de betametasona podría ser una alternativa eficaz para inducir la maduración pulmonar fetal con menos riesgo para el feto[22], se requieren más estudios de buena calidad metodológica para determinar dosis precisas y seguras de CP para la madre y el recién nacido.

Diferentes tipos de corticoides administrados para maduración pulmonar

La betametasona y la dexametasona han mostrado ser fármacos eficaces para la maduración pulmonar ya que, por su actividad biológica semejante, atraviesan la placenta y poseen escasa actividad mineralocorticoide.

Los resultados de una revisión sistemática que incluyó 12 ensayos (1557 mujeres y 1661 lactantes), evaluó los efectos de diferentes corticoides (Dexametasona o Betametasona) en mujeres en riesgo de parto prematuro. Si bien 4 estudios (549 RNPT), mostraron que la dexametasona se asociaba con un menor riesgo de HIV en comparación con la betametasona (RR: 0.44; IC 95%: 0.21-0.92), no observaron diferencias estadísticamente significativas para otros resultados principales como SDR, muerte neonatal e ingreso a la UCIN. En un análisis de subgrupo se encontró que la dexametasona oral aumentaba significativamente la incidencia de sepsis neonatal (RR: 8.48; IC 95%: 1.11 -64.93) pero solo incluyó 1 estudio con 183 RNPT. Los autores concluyeron que no está claro si un corticoesteroide (o un régimen en particular) tiene ventajas sobre otro[23].

En conclusión, ambos tipos de corticoides son válidos y han mostrado ser efectivos en la reducción de la morbilidad y mortalidad neonatal. Sin embargo, no está claro aún cuál de ellos es el mejor, debido a que se necesitan más estudios que demuestren la dosis y frecuencia precisa que disminuya la exposición fetal y materna[21] y valoren el desarrollo neurológico a largo plazo de los niños expuestos[23]. Cada servicio deberá evaluar, de acuerdo con su experiencia y disponibilidad, el que utilizará.

Ciclos múltiples de corticoides prenatales

Entre el año 2006 y el 2013 se publicaron los resultados a corto y largo plazo de tres ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron cursos múltiples vs serie única de corticoides prenatales administrados a embarazadas con APP. Estos estudios, concluyeron que, debido a los riesgos para la madre, la interferencia en el crecimiento del feto y algunos hallazgos en el seguimiento neurológico de los RN, no se recomiendan múltiples cursos de corticoides.

Caroline Crowther y colaboradores publicaron en el 2019 un metaanálisis que incluyó 5857 RN, evaluaron mujeres que habían recibido un ciclo de CP 7 o más días antes y estaban en riesgo de parto prematuro, a recibir una dosis/s vs placebo. Concluyeron que los ciclos repetidos de corticoides prenatales disminuyen el riesgo de SDR, producen una pequeña reducción en el tamaño al nacer y que, si bien la evidencia actual disponible no muestra daño significativo en la primera infancia, tampoco evidenció ningún beneficio[24].
En la **Tabla 2** se resumen los resultados de los trabajos.

Tabla 2. Estudios descriptos en la literatura sobre cursos simples vs múltiples, resultados clínicos y seguimiento a largo plazo.					
Estudio	**Participantes del estudio**	**Intervenciones**	**Resultados clínicos**	**Seguimiento a 18-22 meses**	**Seguimiento a inicio escolar**
Crowther 2006.	*982 mujeres (1147 fetos < de 32 semanas) ↑ riesgo nacimiento prematuro > de 7 días, posterior a único ciclo de CP	1 dosis x 11,4 mg de betametasona repetidos semanalmente hasta las < 32 s o el nacimiento, si persiste el riesgo nacimiento prematuro	Grupo múltiples CP *Menor SDR. (OR:0.82;IC 95%: 0.71-0.95).p=.01 *Menor SDR severo(OR: 0.6; IC 95%: 0.46-0.79) p=.0003 *Menor días oxígeno y ARM *Menor Score Z de peso y PC	*Sin ≠ en sobrevida sin discapacidad mayor (OR:1.04; IC95%: 0.98-1.1) p=0.20 *Sin ≠muerte o discapacidad neurológica (OR:1.00; IC 95%: 0.85 -1.17) p=0.10 *Sin ≠ resultado de crecimiento en peso, talla y PC *Sin ≠ Comportamiento, Morbilidad respiratoria, TA, hospitalizaciones *Grupo múltiples más problemas de atención (OR: 1.87; IC 95%:1.03 - 3.42) p: 0.04	*Sin ≠ en resultado primario de sobrevida sin discapacidad mayor OR: 1.00 (IC95%: 0.94-1.08) p=0.89. *Sin ≠muerte o discapacidad neurológica (OR 0.91 IC 95%:0.61-1.39) p=0.67. *Sin ≠ resultado de crecimiento en peso, talla y PC. *Sin ≠ Comportamiento, Morbilidad respiratoria, TA, hospitalizaciones, scores motores
Murphy 2008. [MACS)	*1.858 mujeres (2.318 fetos entre 25 a 33 s) y ↑ riesgo nacimiento prematuro a los 7 días y < de 30 s de EG, 14 a 21 días posterior a único ciclo de CP	2 dosis × 12 mg de betametasona c/24 h c/14 días hasta la 34 s	*Sin ≠ en resultado primario de muerte o morbilidad neonatal (OR: 1.04:IC 95%: 0.77-1.39) p=0.83 *Sin diferencias en SDR, DBP, HIV severa, LPV, NEC *Grupo múltiples al nacer - menor peso (2216 g vs 2332 g, p=0·01) - menor talla (44·5 cm vs 45·4 cm, p<0·01) - menor PC (31·1 cm vs 31·7 cm, p<0·001)	*Sin ≠muerte o discapacidad neurológica (OR: 1.00; IC 95%: 0.75-1.30) p=0.95 *Grupo múltiples - menor peso (11.9 kg vs 12.1 kg, p=0·04) - sin diferencia en PC (48.18 cm vs 48.25cm, p=0.45) o talla (85.5 cm vs 85.4 cm, p=0.87)	*Sin ≠muerte o discapacidad neurológica (OR: 1.02; (IC 95%: 0.81-1.29) p=0.84.

Wapner 2006.	*495 mujeres (594 fetos entre 23 a <32 s) ↑ riesgo nacimiento prematuro > de 7 días, posterior a único ciclo de CP	2 dosis × 12 mg de betametasona c/ 24 h o 4 dosis × 6 mg de dexametasona c/ 12 h, repetidos semanalmente hasta las 34 s	*Sin ≠ en resultado primario de muerte o morbilidad neonatal (OR: 0.88;IC 95%:0.49-1.57) p=0.6 *Sin ≠ en HIV, LPV, NEC, DBP *Grupo múltiples CP -menos ARM (OR: 0.58;IC 95%: 0.40-0.84), p=0.04 -menor peso (2194.3 g vs 2289.6 g, p=0·02), sin diferencia en PC y talla - más RCIU (23.7vs 15.3%) p=0.02	*Sin ≠ en parálisis cerebral (OR: 5.7;IC 95%: 0.7-46) p=0.12 *Sin ≠ en Score de Bayley p: 0.32) *Grupo múltiples Con > 4 series tendencia a mayor parálisis cerebral o muerte(OR: 4; IC 95% 0.9 -18.2) p=0.05	

Rescate, repique o refuerzo de corticoides prenatales

El uso de un solo curso repetido de corticosteroide prenatal posterior a la inicial se llama rescate, repique o refuerzo. Consiste en realizar un ciclo de corticoides prenatales en mujeres que tienen menos de 34 semanas de embarazo y riesgo de parto prematuro dentro de los 7 días, cuyo ciclo previo de CP se administró más de 14 días antes[1]. Es una estrategia frecuentemente utilizada, para evitar administrar múltiples dosis.

Garite en un ensayo clínico, aleatorizó a 437 embarazadas menores de 33 semanas con riesgo nacimiento prematuro inminente que habían recibido un único ciclo de CP antes de las 30 semanas, a recibir un ciclo de rescate de corticoides o placebo. El grupo que recibió corticoides tuvo menor mortalidad: 43.9% vs 63.6% (OR: 0.45; IC 95%: 0.27-0.75) P .002. También se redujo significativamente el SDR, la necesidad de ARM y la utilización de surfactante[25].

Otro estudio, que evaluó distensibilidad pulmonar, aleatorizó a 83 embarazadas a placebo o rescate de corticoides. Los RNPT del grupo rescate tuvieron una mayor distensibilidad respiratoria, 1.21 vs 1.01 ml / cm H2O / kg y un requerimiento de FIO2 significativamente menor en grupo de rescate (13% vs >30%) p <0,05.
Todos los beneficios se incrementaron si nacían después de las 34 semanas[26].
El American College of Obstetricians and Gynecologists sugiere que se debe considerar un único curso repetido en mujeres con menos de 34 semanas de EG , con un curso previo de CP de más de 14 días , aunque el rescate podría administrarse tan pronto como a los 7 días, si así lo indica la evolución clínica[1].

Administración del corticoide prenatal en prematuros tardíos

El estudio Antenatal Late Pretérm Steroids Trial (ALPS), publicado en el 2016, incluyó 2800 mujeres embarazadas de 34 a 36 semanas de gestación con alto riesgo de parto prematuro. Fueron aleatorizadas a recibir corticoides o placebo. Se excluyeron a los embarazos múltiples o con diabetes gestacional y si previamente habían recibido CP[27] .
Los resultados en objetivos primario fueron:

- Reducción de utilización de CPAP o CAF durante 2 h (RR: 0.77; IC 95%: 0.63–0.95) p:0.01.
- Sin diferencias en utilización de HALO y FIO2 > 30% durante 4 h (RR: 0.77; IC 95%: 0.53–1.12), p: 0.17.
- Sin diferencias en ARM (RR: 0.78; IC 95%:0.50- 1.21).
- No hubo pacientes ingresados a ECMO.

- No hubo muertes neonatales o fetales dentro de las 72 h de nacimiento.

Los resultados en objetivo secundarios fueron:

- Redujo la taquipnea transitoria (RR: 0.67; IC 95%: 0.53-0.87), p: 0.01.
- Sin diferencias en SDR (RR: 0.87; IC 95%: 0.65-1.17), p:0.36.
- Aumentó significativamente el riesgo de hipoglucemia neonatal (RR: 1.60; IC95%: 1.37-1.87).

Si bien este estudio muestra que la utilización de CP en este grupo de niños disminuye algunos parámetros respiratorios como la taquipnea transitoria o el uso de CPAP, no disminuyo la necesidad de ARM ni del SDR. Por otro lado, provocó un aumento significativo del riesgo de hipoglucemia (NNT 11), con sus potenciales efectos deletéreos sobre el neurodesarrollo[27].

La AAOG, en base a este único trabajo, recomienda su administración con el único beneficio de reducir por algunas horas la terapia respiratoria, con aumento del riesgo de hipoglucemia y sin seguimiento a largo plazo.

Otros autores hacen referencia a que los corticoides podrían interferir sobre el crecimiento y la programación fetal y a largo plazo sobre enfermedades crónicas y el neurodesarrollo.

Administración del corticoide prenatal en RNT (> 37 semanas)

En el 2018 se publicó un metaanálisis, de cuatro ensayos aleatorizados, que comparó la administración de CP o placebo 48 horas antes de una cesárea planificada a las 37 semanas de gestación [28]. Los resultados mostraron reducción en la taquipnea transitoria, el SDR y el ingreso a UCIN por morbilidad respiratoria. La conclusión de los autores sobre este estudio es que, si bien se evidenció que los corticoides prenatales disminuyen estos indicadores, la baja calidad de los estudios analizados y la no valoración de los efectos a largo plazo limitan sus conclusiones.

Un reciente metaanálisis relacionó exposición de corticoides en RNT (>37 semanas) y RNPT (< 37 semanas), el objetivo primario fue estudiar neurodesarrollo y trastornos del comportamiento[29]. Del total de la población hubo 655.229 RN no expuestos al CP (RNT:634.757, RNPT: 20.472) y 14 868 expuestos (RNT: 6730, RNPT: 8138). Lo resultados, en los RN expuestos, mostraron un aumento del riesgo en la alteración del neurodesarrollo y trastornos del comportamiento (OR: 1.33; IC 95%: 1.26-1.41), p:0.01. Cuando se analizaron sólo los RNT, los que habían estado expuestos a CP, tuvieron un aumento del riesgo en la alteración del neurodesarrollo y trastornos del comportamiento (OR: 1.47; IC 95%: 1.36 -1.60), p:0.01. En los RNPT no encontraron esta asociación (OR: 1.00; IC95%: 0.92-1.09), p:0.97.

Como demuestran estos estudios, no está indicado administrar CP en los RN> 37 semanas dada la baja calidad metodológica de los estudios que mostraron disminución la morbilidad respiratoria y la alteración del neurodesarrollo en el seguimiento a largo plazo.

Conclusiones

- Una única serie de CP ante una amenaza cierta de parto prematuro, entre $24^{0/7}$ y las $33^{6/7}$ semanas de EG, sigue siendo el "gold standard" de tratamiento.
- Evaluar su uso en embarazos de 23 semanas de gestación y en riesgo de parto prematuro, consensuando con la familia.
- Se deben hacer esfuerzos para asegurar el momento más beneficioso de un único curso de CP, en lugar de exponer a las mujeres y los niños a series múltiples.
- En situaciones de parto inminente, con un curso de corticoides al menos 14 días antes, evaluar la utilización de una serie de "rescate".

BIBLIOGRAFÍA

1. Committee on Obstetric P. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. Obstet Gynecol. 2017;130(2):e102-e109.

2. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics. 1972;50(4):515-525.

3. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2017;3:CD004454.

4. Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal corticosteroid treatment: what's happened since Drs Liggins and Howie? Am J Obstet Gynecol. 2009;200(4):448-457.

5. Polk DH, Ikegami M, Jobe AH, Sly P, Kohan R, Newnham J. Preterm lung function after retreatment with antenatal betamethasone in preterm lambs. Am J Obstet Gynecol. 1997;176(2):308-315.

6. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. American journal of obstetrics and gynecology. 1995;173(1):254-262.

7. Grier DG, Halliday HL. Effects of glucocorticoids on fetal and neonatal lung development. Treatments in respiratory medicine. 2004;3(5):295-306.

8. O'Brodovich HM. Immature epithelial Na+ channel expression is one of the pathogenetic mechanisms leading to human neonatal respiratory distress syndrome. Proceedings of the Association of American Physicians. 1996;108(5):345-355.

9. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The Developing Human-E-Book: Clinically Oriented Embryology. Elsevier Health Sciences; 2018.

10. American College of O, Gynecologists, Society for Maternal-Fetal M. Obstetric Care consensus No. 6: Periviable Birth. Obstet Gynecol. 2017;130(4):e187-e199.

11. Raju TN, Mercer BM, Burchfield DJ, Joseph GF, Jr. Periviable birth: executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. Am J Obstet Gynecol. 2014;210(5):406-417.

12. Younge N, Goldstein RF, Bann CM, et al. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants. N Engl J Med. 2017;376(7):617-628.

13. Park CK, Isayama T, McDonald SD. Antenatal Corticosteroid Therapy Before 24 Weeks of Gestation: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol. 2016;127(4):715-725.

14. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. Jama. 2011;306(21):2348-2358.

15. Deshmukh M, Patole S. Antenatal corticosteroids in impending preterm deliveries before 25 weeks' gestation. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2018;103(2):F173-F176.

16. Melamed N, Shah J, Soraisham A, et al. Association Between Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Interval and Outcomes of Preterm Neonates. Obstet Gynecol. 2015;125(6):1377-1384.

17. Rotmensch S, Liberati M, Celentano C, et al. The effect of betamethasone on fetal biophysical activities and Doppler velocimetry of umbilical and middle cerebral arteries. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 1999;78(9):768-773.

18. Youcai Z, Luochun W, Renhua H, Dimin X, Guowei G. A comparison of refuse attenuation in laboratory and field scale lysimeters. Waste management. 2002;22(1):29-35.

19. Katz M, Meizner I, Holcberg G, Mazor M, Hagay ZJ, Insler V. Reduction or cessation of fetal movements after administration of steroids for enhancement of lung maturation. I. Clinical evaluation. Israel journal of medical sciences. 1988;24(1):5-9.

20. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD, National Institute of Child H, Human Development Neonatal Research N. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasoneversus antenatal betamethasone. Pediatrics. 2006;117(5):1503-1510.

21. Jobe AH, Milad MA, Peppard T, Jusko WJ. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intramuscular and Oral Betamethasone and Dexamethasone in Reproductive Age Women in India. Clinical and translational science. 2020;13(2):391-399.

22. Schmidt AF, Kemp MW, Rittenschober-Bohm J, et al. Low-dose betamethasone-acetate for fetal lung maturation in preterm sheep. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(1):132 e131-132 e139.

23. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2013(8):CD006764.

24. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, et al. Effects of repeat prenatal

corticosteroids given to women at risk of preterm birth: An individual participant data meta-analysis. PLoS medicine. 2019;16(4):e1002771.

25. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R, Obstetrix Collaborative Research N. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2009;200(3):248 e241-249.

26. McEvoy C, Schilling D, Peters D, et al. Respiratory compliance in preterm infants after a single rescue course of antenatal steroids: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2010;202(6):544 e541-549.

27. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. N Engl J Med. 2016;374(14):1311-1320.

28. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP, McGoldrick E. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. Cochrane Database Syst Rev. 2018;8:CD006614.

29. Raikkonen K, Gissler M, Kajantie E. Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. Jama. 2020;323(19):1924-1933.

SULFATO DE MAGNESIO

A pesar de los avances en la medicina perinatal, prevenir la prematurez sigue siendo un objetivo difícil de alcanzar. Además, la sobrevida de los prematuros cada vez de menor edad gestacional (EG) va en aumento y con ello la prevalencia de secuelas a largo plazo. Los corticoides para la maduración pulmonar fetal y el sulfato de magnesio como neuroprotección son intervenciones consideradas hoy como estándar de cuidado en los embarazos prematuros.

Parálisis cerebral

La parálisis cerebral (PC) involucra a un conjunto de afecciones del sistema nervioso central, motoras, no evolutivas, que integran el tono muscular, el movimiento y la postura. Si bien no es un trastorno progresivo, la expresión clínica va cambiando con el tiempo y resulta en limitaciones funcionales con distinto grado de compromiso. Estas discapacidades también se pueden acompañar de trastornos de aprendizaje, del comportamiento, síndrome convulsivo, trastornos auditivos, visuales, músculo-esqueléticos, etc. Su prevalencia es de aproximadamente 2/1000 recién nacidos (RN) y aumenta a menor EG y menor peso al nacer.[1] Se estima que un tercio de los casos de PC ocurre en prematuros menores de 32 semanas de EG.

La fisiopatología de la PC es compleja. Se cree que está mediada por factores inflamatorios en combinación con un bajo suministro de oxígeno y consumo de ATP. Esto lleva a la acumulación de ácido láctico, daño neuronal, de la mielina y muerte celular.
Los factores de riesgo asociados con la PC son múltiples y se pueden superponer entre ellos. La prematuridad, la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), trastornos placentarios, asfixia al nacer, hemorragia intracraneal, infecciones, síndromes genéticos, anomalías cerebrales estructurales son algunos de ellos.

El Sulfato de Magnesio (MgSO4) se ha utilizado históricamente en obstetricia para prevenir y tratar la eclampsia y como tocolítico, aunque no ha demostrado ser eficaz para prevenir el parto prematuro.[2] En este contexto, se observó que los bebés de madres tratadas presentaban menos incidencia de PC y hemorragia intraventricular que los niños de la misma EG nacidos de madres sin preeclampsia. Uno de los primeros trabajos fue publicado en 1995 por Nelson y col. Fue un estudio de casos y controles que comparaba la exposición

al MgSO4 de niños con peso al nacer <1500 gramos a los 3 años con PC moderada a severa, con controles de la misma EG y cronológica sin PC. Lo que observaron fue que, el grupo de controles sin PC presentaba con más frecuencia el antecedente de madres con preeclampsia tratadas con MgSO4 (7.1 % de los casos vs 36 %. OR 0.14; IC 95%: 0.05-0.51); y lo mismo observaron en los niños de madres tratadas con MgSO4 como tocolítico (OR 0.25; IC 95%: 0.08-0.97).[3] Este y otros trabajos similares motivaron el diseño de ensayos clínicos controlados y metaanálisis posteriores para demostrar la eficacia del MgSO4, administrado ante la inminencia de un parto prematuro, como neuroprotector.

Acción del sulfato de magnesio

El magnesio es un micronutriente que participa en la transferencia, almacenamiento y utilización de energía. Se encuentra involucrado en todas las reacciones que consumen y producen ATP y en gran variedad de acciones enzimáticas. Además, estabiliza el umbral de excitabilidad de membranas neuronales y células musculares actuando a nivel de la contracción muscular, tono del músculo liso vascular a nivel de los capilares cerebrales y excitabilidad cardíaca.

EL magnesio también tiene influencia a nivel del receptor de N-metil-r-aspartato (NMDA), cuya activación por el glutamato está implicada en mecanismos excitotóxicos y desarrollo de convulsiones. El magnesio inhibiría estos receptores reduciendo la presentación de convulsiones. Por otro lado, la inhibición de los receptores NMDA por el magnesio reduciría el daño celular por isquemia por acción antiinflamatoria, reducción de los niveles de radicales y su función inmunológica [4]. Se desconoce cuál o cuáles de estos mecanismos es el que predomina es su acción como neuroprotección, pero es probable que actúen varios de ellos en forma simultánea.

Efecto neuroprotector

Desde el 2002 al 2008 se realizaron varios ensayos clínicos de gran tamaño que evaluaron el efecto del sulfato en la disminución de la PC y mortalidad.
Los principales trabajos y sus resultados se detallan en la siguiente tabla [5-7].

Estudios	Pacientes	Criterio de Inclusión	Dosis	Muerte o Parálisis cerebral

				RR (IC95%)
ACTOMgSO4 (2003)	1255	< 30 semanas	Carga: 4 g. Mantenimiento: 1 g/h	**0.83** (0.64-1.03)
PREMAG (2007)	688	< 33 semanas	Carga: 4 g. Mantenimiento: no	**0.80** (0.58-1.10)
BEAM (2008)	2241	Entre 24-31 semanas	Carga: 6 g. Mantenimiento: 2g/h	**0.97** (0.77-1.23)

Si bien estos trabajos no presentaron diferencias estadísticamente significativas en su objetivo primario (muerte o PC) a partir se ellos, se diseñaron dos metaanálisis que evaluaron el efecto del MgSO4 como neuroprotector en mujeres con riesgo inminente de parto prematuro. Vamos a ir analizando cada uno de ellos.
El primero es una revisión Cochrane del 2009 que incluyó los 3 trabajos previos junto con otros 2 diseñados para otro objetivo, pero que evaluaron, como objetivo secundario, el efecto del sulfato a largo plazo en los bebés[8]. En uno de ellos se analizaba su uso como tratamiento de las convulsiones en la eclampsia (Magpie, 2006) los datos del seguimiento de los RN no fueron publicados en el artículo original, pero se incluyeron en el metaanálisis.

El otro evaluó el efecto del sulfato como tocolítico y contaba con una rama de estudio que analizaba el efecto neuroprotector en prematuros (MagNET, 2002). Los 5 trabajos incluyeron 6145 RN con EG menor a 37 semanas. Mostraron una reducción sustancial del riesgo de PC (RR 0.68; IC 95%: 0.54- 0.87) y, en cuatro ensayos (5980 RN,) disminución significativa de la disfunción motora gruesa a los 2 años de vida (RR 0.61; IC 95%:0.44-0.85. No hubo diferencia significativa en el resultado combinado de “muerte o PC” (RR 0.94; IC 95%: 0.78-1.12), sin embargo cuando analizaron el subgrupo de neuroprotección (4 trabajos, 4446 RN), observaron una disminución significativa en este resultado (RR 0.85; IC 95%: 0.74-0.98).

No se detectó un efecto significativo sobre mortalidad en edad pediátrica (RR 1.04; IC 95%: 0.92-1.17), ni sobre otras deficiencias o discapacidades neurológicas en los primeros años de vida. Si bien hubo una mayor frecuencia de efectos adversos menores en las madres

tratadas con sulfato, no hubo diferencias en los efectos adversos más graves. Este metaanálisis concluye que el número necesario a tratar (NNT) para evitar un caso de PC en un prematuro fue de 63 (IC 95% 43-155).
Por otro lado, no se encontró ningún beneficio en el riesgo de ceguera, sordera ni retraso en el desarrollo. Tampoco se observó una reducción en la presentación de eventos adversos como Apgar bajo, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, convulsiones neonatales o necesidad de soporte respiratorio.

Un segundo metaanálisis conducido por Constantine y col, en el 2009, buscó como resultado primario, muerte o PC a los 18-24 meses de edad corregida. Los objetivos secundarios fueron muerte, PC, PC moderada-severa y muerte o PC moderada-severa. Se realizaron análisis separados según la EG (menos de 32 a 34 y menos de 30 semanas), y de los estudios en los que se utilizó MgSO4 exclusivamente para la neuroprotección fetal. Ingresaron los mismos 5 estudios del metaanálisis anterior [9].

Se incluyeron 5235 fetos / bebés de madres que fueron aleatorizadas con menos de 32 a 34 semanas de gestación. No se encontró una reducción significativa del objetivo primario compuesto de muerte o PC (RR 0.92; IC 95%:0.83-1.03), ni sobre la muerte exclusivamente (RR 1.01; IC 95%: 0.89-1.14). Sin embargo, se encontró una reducción significativa en el resultado combinado de muerte o PC moderada-grave (RR 0.85; IC 95%: 0.73 -0.99), PC de cualquier gravedad (RR 0.70; IC 95%: 0.55-0.89) y de PC moderada-grave (RR 0.60; IC 95%:0.43 -0.84).

En el análisis de los menores de 30 semanas incluyeron los datos de 3107 fetos / lactantes de 3 ensayos. En este grupo mejoró significativamente el resultado combinado de muerte o PC moderada-grave (RR 0.84; IC 95%: 0.71-0.99), los riesgos de PC de cualquier gravedad (RR 0.69; IC 95%: 0.52- 0.92) y la PC moderada-grave (RR 0.54; IC 95%:0.36 -0.80). El NNT fue de 46 (IC 95%: 26-187).

En NNT para prevenir un caso de PC entre los lactantes que sobreviven hasta los 18-24 meses fue de 56 (IC 95%: 34-164) en el grupo de menos de 32/34 semanas y de 46 en los menores de 30 (IC 95%: 26–187)

Por último, cuando analizaron exclusivamente los 3 ensayos diseñados para neuroprotección fetal más la rama de neuroprotección del MagNET, obtuvieron resultados significativos para la reducción en el resultado primario de muerte combinada o PC (RR 0.86; IC 95%: 0.75- 0.99), y también PC total (RR 0.71; IC 95%:0.55 -0.91). En este subgrupo, el NNT fue de 52 (IC 95%:30-184). La mayoría de las pacientes de este grupo fueron incluidas

en los trabajos con diagnóstico de trabajo de parto prematuro o rotura prematura de membranas.

De ambos metaanálisis, se puede concluir que la exposición fetal intrauterina al MgSO4 administrado a mujeres con riesgo de parto prematuro reduce el riesgo de PC de cualquier gravedad y la incapacidad de la PC enfermedad moderada-grave, sin aumentar el riesgo de parálisis perinatal o muerte infantil.

En el 2019, Shepherd realizó una revisión sistemática que incluyó 197 estudios para valorar el riesgo de muerte perinatal y otros efectos adversos secundarios a la administración de MgSO4 durante el embarazo. En esta revisión no se encontró mayor mortalidad perinatal secundaria a su administración en comparación con el placebo o el no tratamiento (8 estudios - 13654 RN, RR 1.01; IC 95%:0.92-1.10). Sin embargo, cuando los resultados se valoraron según la indicación de su administración (como tocolítico, para la preeclampsia o como neuroprotección) se observó un incremento de la mortalidad perinatal con su uso como tocolítico (2 estudios, N: 257 RN. RR 7.99; IC 95%:1-6.4). Esta tendencia no fue estadísticamente significativa cuando la indicación de tratamiento fue la preeclampsia (2 estudios, N: 9252 RN. RR 1.01; IC 95%: 0.91-1.13) o la neuroprotección (4 estudios, N: 4138 RN. RR 0.96; IC 95%: 0.80-1.15) [18] .

Con relación a los resultados de hemorragia intraventricular de cualquier grado (10 estudios, N: 4891 RN. RR 0.95; IC 95%: 0.86-1.06), hemorragia intraventricular severa (6 estudios, N: 3769 RN. RR 0.81; IC 95%: 0.60-1.09) y leucomalacia periventricular (4 estudios, N: 4255 RN. RR 0.93; IC 95%: 0.68-1.28) se observó una tendencia a la neuroprotección, aunque no significativa, en los RN expuestos al MgSO4 comparado con los que recibieron placebo o ningún tratamiento.

Indicaciones y administración

Si bien todavía existe controversia sobre la EG límite para recibir MgSO4 como neuroprotector, en el 2016, el Colegio de Obstetricia y Ginecología Americana (ACOG) sugirió que su uso reduce la gravedad y el riesgo de PC antes de las 32 semanas de gestación con nivel A de evidencia. Esta indicación se reafirma nuevamente en el 2018[10]. En el 2019, la Sociedad de Obstetricia y Ginecología Canadiense publica sus guías de prácticas clínicas y modifica la EG límite hasta las $33^{6/7}$ semanas debido a que la evidencia muestra beneficios entre las 32 y 34 semanas de EG [11]. Por ahora, el Ministerio de Salud de la República Argentina (MSAL) indica que las candidatas a recibir MgSO4 como neuroprotección son las mujeres con un embarazo simple o múltiple, con riesgo de parto inminente de ≤ $31^{6/7}$

semanas con 4 cm o más de dilatación, con o sin ruptura prematura de membranas, o con nacimiento planificado por indicación materna o fetal [12].

El grupo australiano, que realizó el ensayo ACTOMgSO4, está llevando a cabo el estudio MAGENTA cuyo objetivo es determinar los beneficios del MgSO4 para las mujeres entre las 30 y 33 semanas de gestación[13]. Aun no se han publicado resultados.

A pesar de que cerca del 50 % de los casos de PC se presenta en RN de término, hasta hoy no hay evidencia del efecto del MgSO4 como neuroprotector en estos embarazos [14].

Existe la incertidumbre sobre la EG límite inferior para indicarlo. En los estudios expuestos no se especifica un límite inferior de edad de viabilidad, por lo que las decisiones clínicas pueden tener en cuenta tanto la preferencia de los padres como los umbrales definidos institucionalmente[11].

Otro punto de controversia es la dosis de carga y el mantenimiento. Los trabajos incluidos en los metaanálisis utilizaron dosis carga de 4-6 mg/h y mantenimiento de 1-2 mg/h.

En la revisión sistemática de Shepherd (2019) mencionada previamente, se comparó la administración de sulfato de magnesio en esquemas de bajas dosis (carga de 4 a 10 mg y mantenimiento de 0.6 a 2 mg/k/hora) y altas dosis (carga de 4 a 14 mg y mantenimiento de 1.25 a 5 mg/k/hora) sin observarse diferencias significativas en la mortalidad perinatal entre ambos regímenes (RR: 1.01; IC 95%: 0.75-1.36). Tampoco se encontraron diferencias en relación con la forma de administración (dosis de carga vs dosis de carga + mantenimiento y dosis de carga + mantenimiento en bolo vs dosis de carga + mantenimiento en goteo continuo) [18].

El esquema que el MSAL propone es una dosis de carga de 4 mg/kg y luego, el mantenimiento a 1 mg/h endovenoso hasta que el parto deje de ser inminente (por nacimiento o cese de la amenaza) o hasta un máximo de 24 horas de tratamiento. Si el riesgo de parto prematuro se desencadena nuevamente, no se vuelve a realizar un nuevo curso de sulfato. El tiempo mínimo esperable de infusión para obtener el efecto deseado de neuroprotección es de 4 horas antes del nacimiento. Si la necesidad de interrumpir el embarazo es urgente, se recomienda no retrasar el nacimiento para realizar la infusión del MgSO4 [12].

Resultados a edad escolar

El estudio ACTOMgSO4, reportó sus resultados a largo plazo en el 77% de los pacientes (669 de 867) incluidos en el estudio original, los cuales fueron evaluados entre los 6 y 11 años de edad con una media de 8,4 años de edad corregida[15]. El grupo MgSO4 presentó resultados similares de PC, alteración de la función motora, resultados de función cognitiva, habilidades académicas, atención, función ejecutiva o comportamiento en relación al grupo placebo. Sin embargo, el grupo de exposición presentó una tendencia a presentar mejores resultados con relación a la sobrevida, aunque no fue estadísticamente significativo (RR 0,80; IC 95%: 0,62-1,03).

El estudio PREMAG logró el seguimiento de 431 de 616 (73%) de los pacientes originales entre los 7 y 14 años[16]. Los resultados tampoco mostraron diferencias en la mortalidad, la PC u otros resultados, pero sí hubo una tendencia a la disminución en la repetición de grado, menor necesidad de asistencia específica en la escuela, menor necesidades educativas específicas y una puntuación más alta de CI.

Estos datos permiten predecir que los resultados observados a los 2 años probablemente se mantengan en la edad escolar y que no hay evidencia de efectos deletéreos por la exposición al MgSO4 a largo plazo.

Efectos adversos maternos y neonatales

Los efectos secundarios maternos durante la infusión del MagSO4, incluyen enrojecimiento, sensación de calor, dolor de cabeza, visión borrosa, somnolencia, náuseas, palpitaciones y rara vez edema pulmonar. Por encima de las dosis terapéuticas puede desencadenar depresión respiratoria, paro respiratorio e incluso paro cardíaco. Los esquemas de dosis más bajas y la velocidad de infusión más lenta pueden disminuir la presencia del enrojecimiento y la sensación de calor. En general, los efectos secundarios maternos secundarios a la exposición al MgSO4 son leves y fácilmente tolerados. Los efectos adversos más graves se observan con tiempos de exposición mayor de 48 horas y a mayor dosis acumulada [4,17].

Los efectos adversos neonatales son infrecuentes y en general no son graves. Algunos RN pueden presentar hiporreflexia, succión débil y, en raras ocasiones, depresión respiratoria[4].

El uso prolongado (> 48 horas) aumenta el riesgo de anomalías óseas y alteraciones de los niveles de calcio, fósforo y magnesio en fetos y RN expuestos, pero con los niveles

alcanzados con la indicación de neuroprotección no se han observado alteraciones de desmineralización. Por otro lado, en el estudio BEAM se analizaron los niveles de MgSO4 en sangre y la necesidad de ventilación, intubación o compresiones torácicas sin encontrarse correlación[11].

Conclusiones

Prevenir la discapacidad neurológica asociada con la prematurez es uno de los desafíos más grandes en la práctica médica actual. El MgSO4 es una medicación accesible y de bajo costo que presenta un importante impacto en la reducción del riesgo de PC y disfunción motora. Esto la vuelve una medida imprescindible ante la inminencia de un parto prematuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T: An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. Developmental medicine and child neurology 2013; 55(6):509-519.

2. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P: Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. The Cochrane database of systematic reviews 2014(8):CD001060.

3. Nelson KB, Grether JK: Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? Pediatrics 1995; 95(2):263-269.

4. Jameson RA, Bernstein HB: Magnesium Sulfate and Novel Therapies to Promote Neuroprotection. Clinics in perinatology 2019; 46(2):187-201.

5. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR, Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate Collaborative G: Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. Jama 2003; 290(20):2669-2676.

6. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, Iams JD, Wapner RJ, Sorokin Y, Alexander JM et al: A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. The New England journal of medicine 2008; 359(9):895-905.

7. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Leveque C, Hellot MF, Benichou J, group Pt: Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial*. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology 2007; 114(3):310-318.

8. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D: Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. The Cochrane database of systematic reviews 2009(1):CD004661.

9. Costantine MM, Weiner SJ, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child H, Human Development Maternal-Fetal Medicine Units N: Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. Obstetrics and gynecology 2009; 114(2 Pt 1):354-364.

10. American College of O, Gynecologists' Committee on Practice B-O: Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. Obstetrics and gynecology 2016; 128(4):e155-164.

11. Magee LA, De Silva DA, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P: No. 376-Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection. Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC 2019; 41(4):505-522.

12. Salud. Md: Recomendaciones para el manejo del embarazo y el recién nacido en los límites de la viabilidad. . In. Edited by Infancia DNdMe. Buenos Aires, Argentina; 2014.

13. Crowther CA, Middleton PF, Wilkinson D, Ashwood P, Haslam R, Group MS: Magnesium sulphate at 30 to 34 weeks' gestational age: neuroprotection trial (MAGENTA)--study protocol. BMC pregnancy and childbirth 2013; 13:91.

14. Nguyen TM, Crowther CA, Wilkinson D, Bain E: Magnesium sulphate for women at term for neuroprotection of the fetus. The Cochrane database of systematic reviews 2013(2):CD009395.

15. Doyle LW, Anderson PJ, Haslam R, Lee KJ, Crowther C, Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate Study G: School-age outcomes of very preterm infants after antenatal treatment with magnesium sulfate vs placebo. Jama 2014; 312(11):1105-1113.

16. Chollat C, Enser M, Houivet E, Provost D, Benichou J, Marpeau L, Marret S: School-age outcomes following a randomized controlled trial of magnesium sulfate for neuroprotection of preterm infants. The Journal of pediatrics 2014; 165(2):398-400 e393.

17. Nassar AH, Sakhel K, Maarouf H, Naassan GR, Usta IM: Adverse maternal and neonatal outcome of prolonged course of magnesium sulfate tocolysis. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica 2006; 85(9):1099-1103.

18. Shepherd E, Salam R, Manhas D, Synnes A, Middleton P, Makrides M, Crowther CA: Antenatal magnesium sulphate and adverse neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. PLOS Medicine 2019; 16(12):e1002988.

MANEJO INCIAL DEL RECIEN NACIDO PREMATURO

Introducción

Cada año, nacen en el mundo alrededor de 15 millones de bebés prematuros. La prematuridad es la principal causa de muerte en recién nacidos (RN) y la segunda de las muertes infantiles, después de los cuadros respiratorios. Muchos de los bebés prematuros que sobreviven, lo hacen a expensas de sufrir discapacidades [1].

En nuestro país, en los últimos registros nacionales, se reportó un descenso en la mortalidad infantil (TMI) del 9,7 en 2015 a 8,8 por 1000 ‰ RN vivos en 2018. Este descenso es mayormente a atribuible a la Tasa de Mortalidad Neonatal (TMN) que alcanzó un valor de 6 ‰ nacidos vivos en 2018 y, más específicamente, a la disminución de las muertes por causa perinatal [2]. Las más significativas fueron la prematurez y el nacimiento con extremo bajo peso que mostraron un total de 344 defunciones menos (10,2% de descenso) en relación con el 2017. Esto representa un descenso del riesgo de muerte, atribuibles a estas causas, de 4,8 ‰ en 2017 a 4,4 ‰ en 2018. La prematurez y la restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), seguidas de las malformaciones congénitas, representan el 96% de las muertes en el periodo neonatal (menores de 28 días). En 2018, de las 4.121 defunciones ocurridas durante ese periodo, 2790 (67.7%) fueron por causas relacionadas con la edad gestacional (EG) y el crecimiento fetal y 1.161 (28.2%) por malformaciones congénitas[3]. A pesar de los esfuerzos, esta relación se mantiene prácticamente constante en los últimos 10 años. Modificar estos índices depende en parte de lograr que los partos prematuros se produzcan en instituciones de alta complejidad, promover los traslados intraútero y asegurar que todos los cuidados prenatales y postnatales sean adecuados. Es decir, que garanticen la mejor tecnología, las mejores prácticas obstétricas y neonatales, y una relación adecuada de enfermera paciente[4].

En los últimos tiempos se ha prestado más atención a la importancia de las primeras horas en la vida de un prematuro. Muchos de los resultados a largo plazo dependen de cómo llegan las embarazadas al momento del parto o cesárea, las maniobras realizadas en sala de partos, las condiciones de traslado y su ingreso a la terapia intensiva.

Anticipación del parto prematuro

Dentro de los antecedentes maternos tenemos que considerar edad, aspectos socioeconómicos, enfermedades previas, uso de medicaciones y/o sustancias de abuso y antecedentes de otros embarazos. En relación con el embarazo actual tenemos que conocer la EG, número de fetos, antecedentes de amenaza de parto prematuro, signos de corioamnionitis, hipertensión materna y cualquier otro antecedente materno de importancia. También, si recibió corticoides (cantidad de dosis y ciclos) y sulfato de magnesio.

Es importante que la familia esté informada, y que se conozcan sus deseos, expectativas y creencias. Mantener una comunicación fluida y con un lenguaje claro, tranquiliza y estimula la confianza en el equipo tratante. Es necesario para la familia que el acompañante de la embarazada pueda presenciar la recepción, incluso el momento de la reanimación avanzada si fuera necesaria.

En el caso de RN al límite de la viabilidad (22/23 semanas), o polimarformados, la decisión de la no reanimación debe ser conversada con la familia. Lo mismo ocurre en situaciones donde se plantea la suspensión de las maniobras de reanimación por considerarlo un esfuerzo fútil. Sin embargo, dadas las dificultades que a veces se presentan para valorar la EG y el grado de madurez del RN en el momento del nacimiento, es aconsejable que las decisiones de no reanimación no se tomen en sala de partos o en la recepción neonatal.

CLASIFICACIÓN DE LOS PREMATUROS

Según la EG se los definen como:

- Prematuros extremos: entre las $22^{0/7}$ – $27^{6/7}$semanas
- Muy prematuros: entre las $28^{0/7}$ y $31^{6/7}$ semanas
- Prematuros moderados: entre $32^{0/7}$ y $33^{6/7}$ semanas
- Prematuros tardíos: entre las $^{0/7}$ y $36^{6/7}$ semanas.

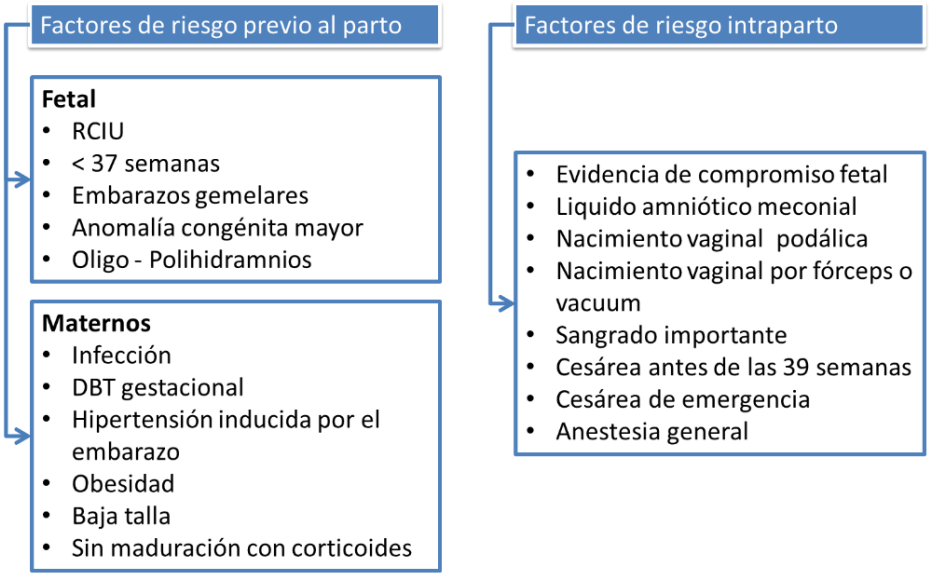
En relación al peso:

- RN de bajo peso al nacer (RNBP): < 2500 g.
- RN de muy bajo peso de nacimiento (RNMBP): < 1.500 g.
- RN con extremadamente bajo peso al nacer: < 1.000 g[4].

ANTICIPACIÓN DE LA RECEPCIÓN DE UN RECIÉN NACIDO PREMATURO

La regionalización de la atención perinatal es una estrategia de salud, con base en la evidencia, orientada a reducir la mortalidad materno infantil. Fundamentalmente propone concentrar los partos de riesgo en hospitales y maternidades de Nivel IIIB [4] para que los RN prematuros (RNPT) nazcan en servicios de neonatologías con personal altamente capacitado y salas de recepción neonatal adecuadamente equipadas[5]. La comunicación fluida entre el equipo obstétrico y neonatal permite anticipar la necesidad de reanimación neonatal [6-8]. Los factores asociados con un mayor riesgo de necesidad de estabilización o reanimación al nacer se clasifican en prenatales, maternos e intraparto [7] **(Figura 1)**.

Figura 1. Factores asociados a mayor riesgo de necesidad reanimación.



Madar J, Roehr CC, Ainsworth S, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021:Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. *Resuscitation.* 2021.

Es fundamental, antes de cada nacimiento, utilizar una lista de verificación de materiales e insumos que garantice su disponibilidad y funcionamiento en cada parto (ver ANEXO). Deben ser revisados previo a cada nacimiento y repuestos luego del mismo. La organización de la sala de recepción previo al nacimiento permite un trabajo coordinado [6-8]. Desde hace más de una década se recomienda que las salas de recepción deben estar equipadas como una Unidades Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN)[5-8]. Con respecto al equipo humano, cada nacimiento debe ser atendido por al menos una persona que pueda realizar los pasos iniciales de RCP y administrar sin demora la VPP. Otro reanimador con habilidades para realizar reanimación avanzada debe estar disponible rápidamente (intubación endotraqueal, compresiones torácicas, administración de medicación). En casos de centros con seguimiento perinatal de alto riesgo y con posibilidades de anticipar el nacimiento, idealmente se debería disponer de un equipo de reanimación para coordinar tareas y efectivizar la recepción (un líder, 2 reanimadores capacitados en RCP y un asistente) [6-8].

1. Temperatura

Los RN corren el riesgo de perder rápidamente la temperatura corporal cuando salen del ambiente intrauterino ya que presentan pérdida de calor por convección y por evaporación del líquido amniótico. La velocidad en la que la temperatura corporal desciende está influenciada por la temperatura, la humedad y la velocidad del aire ambiental (pérdida de calor por convección), las superficies con que están en contacto el RN (pérdida de calor por radiación) y la temperatura de la superficie en contacto (pérdida de calor por conducción) **(Figura 2).** Después del nacimiento el RN húmedo, a menos que se tomen medidas para mantenerlo caliente, puede perder entre 2 y 4 ° C; la mayor parte en los primeros 10 a 20 minutos después del nacimiento[9]. La pérdida de agua transepidérmica de la superficie de la piel depende principalmente de la EG al nacer. Los bebés prematuros son particularmente vulnerables a la pérdida de calor debido a la relación entre superficie corporal y peso, al escaso estrato corneo, la epidermis delgada, la falta de depósitos de grasa y la inmadurez de los mecanismos termorreguladores. Estas características contribuyen a mayores pérdidas de calor en la piel para los RNPT que para los RN de término (RNT).

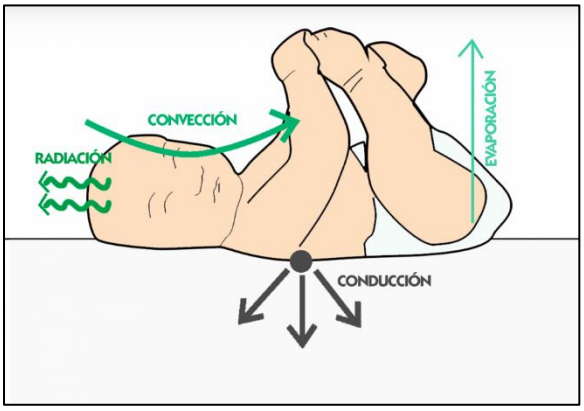


Figura 2: Imagen obtenida de: wttps://campusvygon.com/hipotermia-rn/

Para mantener un ambiente térmico adecuado, se debe apagar el aire acondicionado en los quirófanos y salas de parto, precalentar la sala de recepción neonatal, utilizar láminas plásticas, gorros, y compresas calentadas, colocar al RN sobre servocuna o fuente de calor radiante precalentada, como así también humidificar y calentar los gases a administrar.
Es fundamental mantener la temperatura corporal de los RNPT durante la recepción ya que, la hipotermia (temperatura registrada al ingreso a la UCIN) es un fuerte predictor de resultados neonatales adversos. Laptook y col (2007) observaron que por cada grado que desciende la temperatura por debajo 36.5ºC, la mortalidad se incrementa un 28%[10]. Sharma (2020), en un estudio prospectivo de 538 RN <1500 gramos, observó que aquellos neonatos con temperatura de admisión <34,5ºC tenían un riesgo mayor al 42% de asociarse al objetivo combinado de muerte y morbilidad neonatal[11]. En un estudio retrospectivo multicéntrico de la red canadiense neonatal sobre 9833 prematuros de <33 semanas observaron que el riesgo de morbilidad y mortalidad es mínimo ante temperaturas corporales entre 36.5º -37.2ºC[12]. Esto refuerza la recomendación de las normas actuales vigentes de reanimación neonatal del CEFEN. Otros estudios, relacionan hipotermia con morbilidad neonatal precoz y tardía (hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia intraventricular (HIV), HIV severo, sepsis de inicio tardía, DBP, ROP)[6-8,13].

Vermont Oxford Network analizó 454.617 RNPT menores a 1500 g, reportados entre el 2009 y el 2016 por 1112 UCIN. En el 2009 el 52,6% de los RN tenían temperaturas de admisión <36,5ºC. Luego de implementarse mejoras en la calidad de atención bajó significativamente a 38.2% en el 2016[14].

Las guías del Consejo de Reanimación Europeo del 2021, concluyen que son fundamentales las intervenciones conjuntas para lograr normotermia en RNPT [7,15,16] (36,5º y 37,5º C) después del nacimiento, durante su estabilización e ingreso a la UCIN[17].

Las intervenciones propuestas son:

- Mantener la sala de recepción neonatal a 23º -25 º C en todos los nacimientos, pero para los RNPT < de 28 semanas se recomienda una temperatura > 25º C.
- Utilizar gases de reanimación humidificados y calentados.

  De Almeida (2007) mostró que la temperatura < de 25°C en sala de recepción neonatal y la utilización de gases de reanimación fríos y secos se asocia con hipotermia al ingreso de UCIN (RR:1.44; IC95%:1.1-1.9) y al aumento de la TMN (RR 1.64; IC95%:1.03-2.61)[18].

- Colocar al RNPT <28 semanas, sin secar dentro una envoltura plástica de polietileno estéril (lámina, bolsa o traje estéril) para cubrir al bebé de pies a cabezas y posteriormente envolverlo con compresas o toallas precalentadas[7,15,16]. En la revisión sistemática de Cochrane del 2018 sobre intervenciones para prevenir la hipotermia en prematuros de bajo peso, la implementación de estas medidas reduce las pérdidas de calor por evaporación y convección y previniendo el riesgo de hipotermia, mejorando la temperatura corporal al ingreso a las UCIN. (RR 0.70; IC95%:0.65- 0.77)[19].
- Colocar al RNPT bajo una fuente de calor radiante (precalentada a 36. 5º C) sin sacarlo de la bolsa estéril, retirar las compresas o toallas debido a que interfieren con la fuente de calor radiante [7,16,20] .
- Utilizar colchones térmicos. Una revisión sistemática comparó la utilización de colchones térmicos y la práctica habitual en RNPT. El colchón térmico redujo significativamente el riesgo de hipotermia en la admisión a la UCIN (RR 0.65; IC95%: 0.36 – 0.94) 2 estudios, 126 RNPT [16,17,19,21].
- Colocar gorro de algodón o plástico [6,7]. En una revisión Cochrane (2018) que evaluaba las intervenciones para prevenir la hipotermia, concluyeron que aquellos pacientes que ingresaron con mejores registros térmicos a la UCIN eran los que habían sido recibidos con bolsas plásticas + gorro plástico o algodón (RR 0.48; IC95%: 0.32, 0.73)[17] **(Foto 1)** .

Foto 1 : RNPT con cobertor pastico y gorro

Foto extraída desde "Heat loss prevention (help) after birth in preterm infants using vinyl isolation bag or polyethylene wrap". Çağlar S, Gözen D, Ince Z. . J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2014

- Calentar y humidificar los gases de reanimación (calentador, vasos de calentamiento, humidificación y tubuladuras). Una revisión sistemática de 2 estudios que incluyó 476 RNPT < 32 semanas, mostró que el uso de gases humidificados y calentados redujo la hipotermia un 36% (RR 0.64; IC95%: 0.50-86). La normotermia en la admisión (36,5º-37,5°C) se incrementó significativamente del 47,1 al 59,4% y los RNPT < 28 semanas tuvieron significativamente menos hipotermia al ingreso (RR 0.61; IC95%: 0.42; 0.90)[22]

En resumen, los prematuros mayores a 32 semanas se deben secar rápidamente en la sala de partos porque la madurez de la piel permite que no tengan mayores pérdidas por evaporación.

Los menores de 32 semanas se recomienda ponerles gorro y ubicarlos dentro de bolsas de

polietileno. Las actualizaciones de reanimación neonatal siguen sosteniendo el uso de cobertores o bolsas de polietileno como estándar de cuidado para la recepción de prematuros <28 semanas. La misma se debe mantener durante toda la recepción, incluso durante los procedimientos de reanimación si estos fueran necesarios [6,7].

La combinación de estas intervenciones, la concientización sobre la importancia de mantener la temperatura adecuada y la capacitación del personal son factores clave para evitar la pérdida de calor desde la sala de partos hasta el ingreso a la UCIN.

2. Ligadura del cordón umbilical

El clampeo tardío del cordón umbilical (CCU) tiene claros beneficios tanto para el RNT como para el prematuro y no se han evidenciado complicaciones en la gestante.

Revisiones sistemáticas evidencian que el CCU demorado en RNPT se asocia con menor uso de inotrópicos, enterocolitis necrotizante, transfusiones de glóbulos rojos (TGR), HIV de cualquier grado sin diferencias con respecto a mortalidad, HIV severa (Grado 3-4) y leucomalacia periventricular (LPV) [20,23].

Un estudio actual que incluyo 4.680 RNPT (22-28 semanas), 1.852 (39,6%) con CCU demorado (> 30 segundos) y 2.828 (60,4%) con CCU temprano (< 10 segundos) mostró que el demorado se asoció con menor muerte o lesión neurológica grave (RR 0.80; IC95%: 0.67-0.96. N: 1105), menor mortalidad (RR 0.74; IC95%:0.59-0.93. N:684), menor lesión neurológica grave (RR 0.80; IC95%:0.64-0.99. N: 626), menor sepsis de inicio tardío (RR 0.81; IC95%:0.69-0.95) y menor requerimiento de tratamiento para la hipotensión (RR 0.75; IC95% :0.60-0.95). No hubo diferencias en ROP severa (grado > 3), DBP, NEC, sepsis tardía y más de 2 TGR [24].

En una última revisión Cochrane sobre el CCU en RNPT, que incluyó 40 estudios (4884 RNPT con EG entre $24^{0/7}$ y $36^{6/7}$ semanas), definió el tardío entre 30 y 60 segundos y el temprano

inmediato o menos de 30 segundos. Mostró que el CCU tardío disminuyó mortalidad (RR 0.73; IC 95%: 0.54-0.98). El mismo metaanálisis, en 15 estudios (2333 RNPT) observó un aumento de la tensión arterial (TA) con un promedio 2,87 mmHg (IC95%: 1.09-4.64); en 4 estudios (208 RNP) disminuyó necesidad de Inotrópicos por compromiso de la TA en las primeras 24 horas de vida (RR 0,37; iC95%: 0.17 -0.81), en 20 (2680 RNPT) reportó una disminución significativa de la HIV en todos los grados (RR 0.83; IC95%: 0.70-0.99), aunque en 5 estudios (250 RNPT) no se demostró una disminución significativa de la HIV severa. En esto últimos 5 estudios tampoco se observó diferencias en la incidencia de LPV o DBP [25].

Por otro lado, en los últimos años se ha comparado al ordeñe del CU como alternativa al CCU demorado. Una revisión sistemática que compara ambos procedimientos concluyó que el ordeñe no disminuye la mortalidad ni la necesidad de TGR [26]. Actualmente se cuestiona su seguridad debido a que aporta alto volumen de sangre en pocos segundos, lo que podría alterar la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y la aparición de HIV. Debido a todo esto, no se recomienda el ordeñe del CU.

En resumen, la recomendación actual es demorar el CCU en RNPT por lo menos a 30 segundos lo que permite una ganancia de volumen sanguíneo de hasta 25-50 ml/kg de sangre (25-50% de aumento en el volumen sanguíneo). Si el RNPT requiere reanimación inmediata no debe retrasarse su inicio y, en estas situaciones, deberá evaluarse la necesidad de la ligadura temprana[20].

3. Ventilación en sala de recepción

Actualizaciones nacionales 16 e internacionales 27,28 recomiendan que todo RNPT con respiración espontánea y signos de dificultad respiratoria en la sala de partos, debe estabilizarse con CPAP con máscara 12,29. Una revisión sistemática que incluyó 3 estudios (2782 RNPT), encontró beneficios significativo en la utilización de CPAP para el resultado combinado de muerte, displasia broncopulmonar (DBP) o ambos a las 36 semanas de EG corregida (RR 0.90 ; IC95%:0.83 a 0.98) NNT de 25 29, otra revisión (7 ensayos que incluyeron

un total de 3289 RNPT), evidencio que evitar ARM desde el inicio se asoció con disminución de muerte o BPD (RR 0.83; IC95%: 0.71–0.96) NTT 35 [30].

Govindaswami y col en 2019, mostraron que la intubación en sala de partos se redujo significativamente, fue de 64% en el periodo 2008-2010, 40% entre el 2011-2013 y 19% durante el 2014-2017 (p <0.01). Esta disminución de intubación en sala de recepción se asoció con menor necesidad de intubación en UCIN y una mayor la sobrevida sin aumento de la morbilidad 31.

Si el RN presenta apnea o bradicardia se debe iniciar ventilación a presión positiva (VPP) con PIM entre 20–25 cm H2O 28. Ante la ausencia de evidencia de alta calidad para guiar cuales son las PIM iniciales durante el VPP, es lógico comenzar con PIM bajas y posteriormente aumentar PIM y PEEP de acuerdo con respuesta 28-32. No hay evidencia de que las insuflaciones pulmonares sostenidas comparadas con ventilación intermitente puedan reducir la mortalidad, duración de soporte respiratorio y DBP durante la hospitalización 33. Los elementos de ventilación recomendados son el reanimador de pieza en T y bolsa autoinflable con manómetro y válvula de PEEP 12,16,20 (Figura 3).

Figura 3

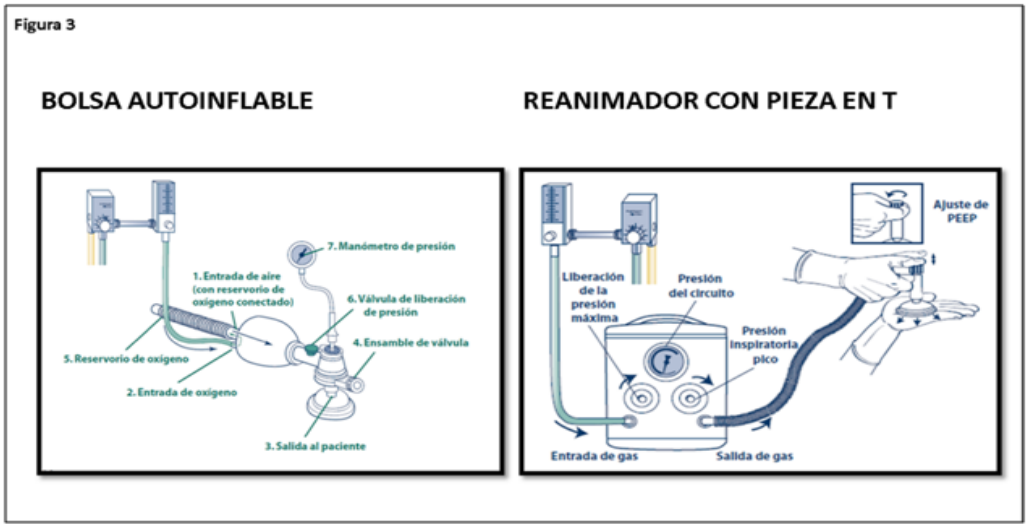

BOLSA AUTOINFLABLE
REANIMADOR CON PIEZA EN T
7. Manómetro de presión
1. Entrada de aire (con reservorio de oxígeno conectado)
6. Válvula de liberación de presión
4. Ensamble de válvula
5. Reservorio de oxígeno
2. Entrada de oxígeno
3. Salida al paciente
Ajuste de PEEP
Liberación de la presión máxima
Presión del circuito
Presión inspiratoria pico
Entrada de gas
Salida de gas

Imagen obtenida de : Área de Trabajo de Reanimación Neonatal – Comité de Estudios Feto-neonatales (CEFEN)., C.d.E.F.-N., *Manual de Reanimación Cardiopulmonar Neonatal.* Arch Argent Pediatr, 2016. **Segunda edición**

Es fundamental conocer las diferencias entre los 2 elementos de reanimación: ventajas, desventajas **(Cuadro1)** [20] y mecanismos de seguridad:

Cuadro 1 . Ventajas y desventajas de los elementos de ventilación

Elementos de ventilación	Ventajas	Desventaja
Bolsa autoinflable	•Siempre se vuelve a inflar después de ser comprimida, incluso sin fuente de gas. •La válvula de liberación de presión disminuye la hiperinsuflación evitando daño pulmonar.	•Se infla a pesar de un sellos inadecuado entre la mascara y cara del paciente. •Requiere reservorio anexo para proveer concentración de O2entre 90 a 100%. •No puede ser usada para proporcionar O2 flujo libre en forma confiable a través de la mascara. •No puede ser usada para proporcionar CPAP. •Solo puede proporcionar PEEP con válvula adicional de PEEP. •PIP masa variables dependientes del operador.
Reanimador con pieza en T	•Se puede administrar en forma confiable PIM y PEEP previa configuración de dispositivo. •Entrega concentración de O2entre 90 a 100%. •Puede ser utilizada para proporcionar O2 flujo libre •Puede ser utilizada para proporcionar CPAP	•Requiere configuraciones de presiones previo al uso. Es mas difícil el cambio de las mismas durante la reanimación. •Riesgo de proporcionar tiempo inspiratorio prolongado al ocluir por mas tiempo el PEEP. •Requiere de suplemento de gas para su funcionamiento.

Imagen adaptada de : Área de Trabajo de Reanimación Neonatal – Comité de Estudios Feto-neonatales (CEFEN)., C.d.E.F.-N., *Manual de Reanimación Cardiopulmonar Neonatal.* Arch Argent Pediatr, 2016. **Segunda edición**

- Reanimador con pieza en T: PEEP 4-6 cm de H20, PIM: 20-25 cm de H20, PIM MAX: 40 cm de H20, Flujo en 5-15 litros.
- Bolsa autoinflable. PEPP: válvula de PEEP regulada en 5 cm H2O, Válvula de liberación depresión: libera a una presión de 35-40 cm de H20, Manómetro de presión [16-20].

Un estudio de cohorte de 1962 RNTP <33 semanas mostró que el reanimador de pieza en T comparado con la bolsa autoinflable aumentó la probabilidad de sobrevida al alta hospitalaria sin morbilidades importantes (RR 1.38; IC95%:1.06 a 1.8034. Otro estudio hizo la misma comparación en 1.027 RNPT ≥ 26 semanas que requirieron VPP después del nacimiento y si bien no hubo diferencia significativa en el resultado primario (FC ≥ 100 latidos/ min por minuto a los 2 minutos de vida), se encontró que el reanimador de pieza en T presentó PIM menos variables35.

Hace algunos años, en un revisión Cochrane (2000), se sugería que administrar surfactante profiláctico, estrategia que implicaba intubación y administración de surfactante inmediatamente después del nacimiento, mejoraba los resultados clínicos en relación al desarrollo de enfisema pulmonar, escapes de aire y mortalidad 36. Este trabajo incluía estudios que comparaban la administración de surfactante versus placebo. Posteriormente, un nuevo metaanálisis (Cochrane, 2007), comparó la terapia de reemplazo de surfactante temprano (surfactante administrado antes de las 2 horas de vida) y posterior extubación a NCPAP, con tratamiento selectivo de surfactante (en función de la clínica), administración de ventilación mecánica continua y extubación programada según los parámetros del respirador 37. En este trabajo observaron que el surfactante temprano se asociaba con menos necesidad de ventilación mecánica, menor incidencia de DBP y menos síndromes de fuga de aire.

Aunque los primeros ensayos de administración profiláctica de surfactante parecían demostrar una disminución del riesgo de fuga de aire y mortalidad, trabajos más recientes incluidos en un Cochrane del 2012, muestran que la práctica actual, que implica mayor uso de corticoides prenatales, la estabilización con el uso de presión positiva continua (CPAP) y el uso de surfactante solo en aquellos bebés que desarrollan síndrome de distrés respiratorio (SDR) es más efectivo y muestra un menor riesgo de enfermedad pulmonar crónica o muerte en relación al uso temprano y profiláctico de surfactante. El uso profiláctico de surfactante no solo no conduce a una mejoría clínica, sino que puede aumentar el riesgo de lesión pulmonar o muerte, especialmente cuando se compara con la estabilización con CPAP 38.

4. Utilización de Oxigeno

El oxígeno es el medicamento que se usa con más frecuencia durante la reanimación en la sala de partos [12], pero la dosis óptima requerida sigue siendo desconocida [39].

El objetivo de la oxigenoterapia es evitar tanto la exposición excesiva al oxígeno como la hipoxia. La FiO2 que se debe administrar depende de muchos factores como la ventilación y el flujo sanguíneo pulmonar, gasto cardíaco, contenido de hemoglobina, etc [40]. Se debe tener en cuenta que la FiO2 requerida puede diferir entre individuos y dentro del mismo individuo con el tiempo, especialmente en el RNPT con fisiología y anatomía inmaduras [39].

El uso de altas concentraciones de oxígeno durante la reanimación genera especies reactivas de O2 y nitrógeno, superando la capacidad antioxidante del RNPT, dañando componentes celulares como lípidos, proteínas, ARN y ADN [40]. En experimentos con animales, se evidencia que el daño al ADN es dosis dependiente [41,42]. Existen muchas publicaciones que informan fuerte asociación entre radicales libres de oxígeno con ROP, LPV y HIV, DAP, DBP, patologías renales y cardiacas [5,43,45].

Oei y col. realizaron una revisión sistemática de 8 Ensayos clínicos, que incluyó 768 RNPT de <32 semanas, compararon el inicio de RCP con FiO2 baja (≤ 30%) vs FiO2 alta (≥ 60%) en reanimación. El objetivo primario fue SpO2 a los 5 minutos, muerte y HIV severa (III-IV). El grupo FiO2 baja alcanzó menos frecuentemente la SpO2 mínima de 80% a los 5 minutos (RR 2.63;IC 95%: 1.21-5.7, p <0,05) y no alcanzó FC < 100 lpm a los 5 minutos (RR -8,37; IC95%: −15.73 a −1.01; p <0,05) y se asoció a HIV severa (RR 2.04; IC95%:1.01-4.11, p < 0,05). La bradicardia (FC <100 lpm), sumado a no alcanzar los 5 min SpO2 mínima de 80% aumentó el riesgo de muerte (RR 4,6; IC95%:62- 13.98; p <0,05) [46].

En una reciente revisión sistemática que incluyó 10 ensayos clínicos controlados y 4 estudios de cohorte, que incluyó 5697 RNPT < de 35 semanas, se comparó el inicio de la reanimación con FiO2 alta (>50%) con FiO2 baja (<50%). No hubo diferencia significativa en el objetivo principal de mortalidad a los 30 días o antes del alta (RR 0.83; IC95%: 0.50-1.37). 10 estudios (968 RNPT) evaluaron la mortalidad a largo plazo (2 años de seguimiento) y tampoco evidenciaron diferencia significativa (RR 1.05; IC95%:0.32 a 3.39). Los autores concluyeron que no se puede definir cuál es la FiO2 inicial ideal para los RNPT, aunque la mayoría de los RN ≤32 semanas requerirán suplemento de oxígeno para alcanzar los objetivos de saturación de

oxígeno comúnmente recomendados [47].

¿Cuál es la FiO2 que debemos utilizar en RN en sala de partos? Las guías europeas de reanimación actuales indican que la reanimación debería iniciarse con fracciones inspiradas

bajas, basadas en la EG. En paciente con 32 semanas de gestación o más comenzar con FiO2 de 21%, a las 28-31 semanas de gestación con 21-30% y 30% de oxígeno inspirado con <28 semanas de gestación. La concentración debe titularse para lograr saturaciones del 80% a los 5 min de edad porque hay evidencia de peores resultados cuando esto no se logra [7].

El uso de oxígeno para estabilizar a los RNPT en sala de recepción neonatal está extrapolado de datos de RNT o pacientes pediátricos y los comités de expertos reconocen limitaciones en el conocimiento para realizar recomendaciones debido a la falta de evidencia sólida. Aunque se le da gran importancia a la FiO2 inicial y a la necesidad de evitar la hiperoxia, es necesario valorar otros aspectos adicionales del manejo del oxígeno (target de SpO2); otro concepto importante es la individualización del requerimiento de oxígeno para cada RNPT. Por otro lado, es necesario dilucidar como influyen, en la saturación final del RNPT, prácticas beneficiosas como el clampeo demorada del CU y la administración de CPAP. Existen modelos de estudios en animales que lo describen [48].

Las recomendaciones actuales de Área de Trabajo de Reanimación Neonatal (CEFEN-2016) [16,20] sobre la utilización de oxígeno en sala de recepción neonatal y las del MSN sobre los límites de oxigenación para los RNPT son las siguientes:

- En RNPT menores de 30 semanas, iniciar reanimación con FiO2 de 0,30.
- En RN de término y mayores de 30 semanas de EG, usar aire ambiente como gas inicial en la reanimación (FiO2 0,21).
- Se deberá aumentar o reducir la FiO2 según valores de la saturometría preductal, siguiendo los objetivos de saturación recomendados para los primeros minutos de vida.

Actualmente se encuentra en marcha la actualización de las guías de reanimación neonatal del CEFEN 2021. Mientras tanto, estas continúan siendo las recomendaciones sobre el manejo de FiO2 en sala de partos.

A pesar de que los RNPT tardan más en alcanzar saturaciones superiores a 85%, hasta el momento, debido a la falta de evidencia suficiente, los objetivos de saturación son los mismos que para los RNT **(Tabla 1).**

Tabla 1

Objetivos de saturación en los primeros minutos de vida	
Tiempo	Saturación preductal
1 minuto	60- 65 %
2 minutos	65-70 %
3 minutos	70-75 %
4 minutos	75-80 %
5 minutos	80-85 %
10 minutos	85-90%

- Utilizar mezcla de gases (aire y oxigeno), humidificados y calentado a través de blender o flujímetros o mezcladores de pieza en Y a través de flujímetro de aire comprimido y oxígeno[16,20,49] **(Figura 4)**
- Siempre que un RNPT necesite proveer VPP se debe colocar oxímetro de pulso en la muñeca o superficie media de la palma de la mano derecha (saturacion pre-ductal). La técnica más eficiente para lograr buena señal y saturación precoz es, primero colocar el sensor al RNPT y luego conectarlo al oximetro de pulso [16,20,50].
- Visualizar la saturación en el oxímetro de pulso, ajustar la FiO2 según tabla de saturación de oxígeno de acuerdo a los minutos de vida del RNPT [16,20]

- Una vez lograda saturación y frecuencia cardiacas adecuadas descender gradualmente la FiO2 de a 10 % [46].
- Mantener la saturación de oxígeno entre 89% y 94% y colocar la alarma de saturación mínima en 88% y la máxima en 95% en todos los niños prematuros a los que se esté administrando oxígeno [51].

Figura 4.

Blender

Mezclador de Aire comprimido oxigeno con pieza en "Y".
No utilizar mas de 10 litros de flujo.

FiO_2	O_2 en litros/minuto	Aire en litros/minuto
.30	1	9
.40	2	8
.50	4	6
.60	5	5
.70	6	4
.80	7.5	2.5
.90	9	1

$FiO_2 = \frac{\text{Flujo de } O_2 \text{ (LPM)} + 0.21 \times \text{Flujo de aire (LPM)}}{\text{Flujo de aire (LPM)} + \text{Flujo de } O_2 \text{ (LPM)}}$

Humidificación

Imagenes obtenida de : Área de Trabajo de Reanimación Neonatal – Comité de Estudios Feto-neonatales (CEFEN)., C.d.E.F.-N., *Manual de Reanimación Cardiopulmonar Neonatal.* Arch Argent Pediatr, 2016. **Segunda edición**

Traslado a la UCIN

El traslado a la UCIN debe realizarse cuando el paciente está estable. Previamente comprobar las siguientes condiciones:

- Vía aérea segura con saturación adecuada (entre 89-94%).

- Fijaciones de tubo endotraqueal o catéter umbilical si los tuviera.
- Temperatura adecuada (36,5º -37,5°C).

Si el RN fue recibido con nylon o bolsa, ésta no se debe retirar ni cambiar en ningún momento. De la misma manera que durante la recepción, los prematuros extremos no deben secarse hasta la llegada a la UCIN.

Se debe manipular suavemente al RN, favoreciendo la organización de la postura y contención desde la sala de partos. Evitar la posición de Trendelemburg porque genera aumento de la presión endocraneana y aumenta el riesgo de hemorragia cerebral [4].

El equipo necesario para el traslado es el siguiente:

- Incubadora de transporte previamente calentada en modo aire entre 37º -37,2 º C, debe contar con batería para mantener el servo-control encendido y, de requerir soporte respiratorio, asegurar gases calentados y humidificados durante el traslado.
- Tubo de oxígeno, tubo de aire comprimido y mezclador.
- Oxímetro de pulso.
- Si se requiere ventilación por tubo endotraqueal o CPAP, bolsa autoinflable (con manómetro y preferiblemente válvula de PEEP) o pieza en T.

Ingreso a la UCIN

El ingreso a la terapia siempre debe ser programado, esto permitirá optimizar los tiempos y disminuir los riesgos:

- Preparar la unidad y el material que se pueda llegar a utilizar para procedimientos invasivos.
- El personal a cargo debe estar capacitado y ser meticuloso. Los roles deben estar bien repartidos.
- La incubadora debe ser de doble pared con humedad (la capa de aire entre ambas pareces reduce la pérdida de temperatura por contacto con el aire ambiental) y estar encendida y a temperatura adecuada.

- Para la atención del RN que requiere humedad, de ser posible, es preferible el manejo estéril (guantes y sábanas que cubren el colchón).

Manejo inicial del recién nacido en la UCIN. Algunas recomendaciones

- Si el bebé requiere soporte respiratorio, adecuar el tipo y modo ventilatorios a sus necesidades (CPAP, ARM, etc.). Las alarmas del saturómetro deben estar predeterminadas en 88-95%[49].
- Si necesita catéteres umbilicales, el procedimiento de colocación debe ser realizado de forma estéril. Los materiales preparados previamente y se debe realizar un control estricto de todos los pasos de la canalización (ej: mediante un check-list) para evitar contaminación del ambiente que pueda aumentar el riesgo de infecciones. Las personas a cargo de la canalización deben estar vestidas con gorro, barbijo, camisolín y guantes estériles. Se requiere la menor circulación de personas alrededor mientras se realiza el procedimiento, y las que deban permanecer, deben mantener la distancia mínima de 1 metro con gorro y el barbijo para cuidar el entorno [52].
- Comenzar por aporte de glucosa y agua lo antes posible (dentro de las 2 primeras horas de vida). De ser posible, comenzar con nutrición parenteral en las primeras 24 horas [4].
- Temperatura en la UCIN: al igual que en la sala de partos, la temperatura ambiental también es importante para evitar las pérdidas excesivas de calor.
- Evitar la excesiva estimulación lumínica y auditiva. Los RN, en especial los prematuros, están expuesto a estímulos ambientales visuales y auditivos que interfieren en su desarrollo y en respuestas adaptativas conductuales [53].

La Academia Americana de Pediatría (AAP) advierte que los niveles altos de ruido en las UCIN, así como los estímulos lumínicos intensos (ej: luminoterapia) y la falta de ciclos regulares de ciclos luz/oscuridad pueden afectar negativamente el crecimiento y desarrollo. La AAP

recomienda no exceder los 45 db y niveles de luz de 646 lux (60 pies-velas) [53].

Las incubadoras y los respiradores aumentan el ruido por encima de los niveles deseados. En un estudio donde se observaron los niveles de exposición al ruido de 22 prematuros (entre 23-27 semanas) desde el nacimiento hasta las 40 semanas de edad corregida, observaron que los niveles de ruido eran mayores con CPAP, cánulas de alto y bajo flujo y aquellos que estaban en servo-cunas o cuna, que en aquellos que se encontraban en incubadoras, incluso ventilados [54]. El uso de cobertores en las incubadoras disminuye los estímulos sonoros y luminosos excesivos, otras recomendaciones para disminuir la intensidad de los ruidos son:

- Disminuir el ruido de las alarmas (no apagarlas).
- No apoyar objetos en las incubadoras.
- Manipular puertas de las incubadoras de forma suave.
- Evitar la circulación excesiva de gente dentro de la unidad.
- Evitar hablar fuerte, el uso de radios y teléfonos celulares dentro de la unidad.
- Reparar incubadoras o equipos que estén generando ruidos excesivos.

En el mismo estudio mencionado antes observaron que, excluyendo la fototerapia, los niveles de luz rara vez exceden las recomendaciones de la AAP si se mantiene la luz ambiental neutra y los cobertores en las incubadoras [54]. Cuando se utilicen luces directas para la realización de procedimientos hay que asegurarse de cubrir los ojos del bebé para evitar estímulos lumínicos intensos. Los niveles medios de luz durante la luminoterapia pueden llegar a alcanzar niveles muy por encima de lo recomendado >800 lux. Los parches oculares protegen durante el tratamiento, pero hay que controlar que estén adecuadamente fijados y que no se desplacen[53,54].

El ingreso de luz natural puede ser regulado con el uso de cortinas. los rayos de sol directo pueden recalentar el ambiente y generar reflejos sobre las incubadoras y equipos generando

un impedimento para trabajar adecuadamente .

1.Incubadoras y microclima

Las incubadoras neonatales proporcionan un entorno controlado para los RN que necesitan cuidados especiales. Como características generales tienen ventanas para facilitar el acceso del personal encargado del cuidado, doble pared para reducir al mínimo la pérdida de temperatura y evitar cambios bruscos en el ambiente al contacto con el medio exterior, sistema de control de temperatura (modo aire y servo control) y sistema para generar microclima. Para controlar las variaciones de temperatura es preferible el modo servo controlado. Es importante cuidar que el sensor no se desplace lo que puedan generar sobrecalentamiento, y que no apoye sobre superficies óseas para evitar lesiones (costillas, etc). El rango de temperatura normal tomada a nivel axilar es de 36,5 °C - 37,5 °C. [4] Las pérdidas transepidérmicas de agua en los prematuros son mayores con un ambiente de baja humedad. Estas pérdidas pueden ser hasta 15 veces más altas en los prematuros que en los bebés de término **(Figura 5).** Por eso, generar un microclima saturado de humedad permite disminuir las pérdidas insensibles de agua y mantener la temperatura corporal dentro de rangos normales mientras se produce la maduración de la piel [55].No hay consenso sobre cuál es el nivel óptimo de humedad ni hasta que edad gestacional es necesario iniciar el tratamiento con humedad ni por cuanto tiempo. Se sugiere iniciarla por debajo de las 30 semanas de edad gestacional con un 85% de saturación de humedad, y mantener 1 o 2 semanas con descenso paulatino según rango de edad.

Figura 5

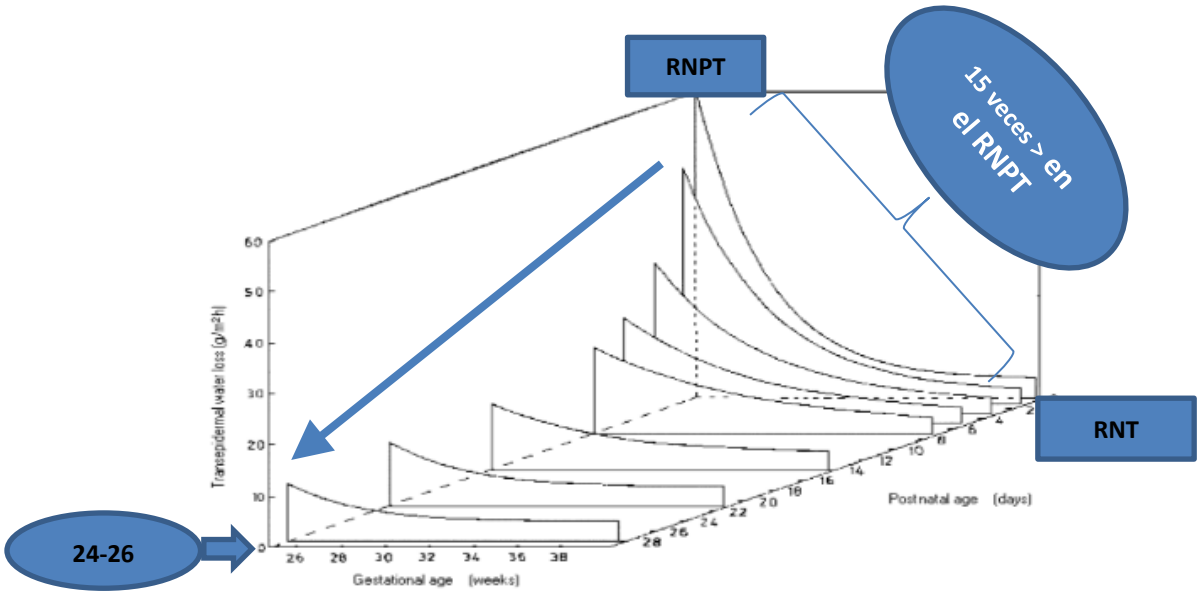


Figura 5: Gráfico de pérdidas transepidérmicas de agua según edad gestacional y edad postnatal adaptado de Seminars in Neonatology (2003)

2.Cuidados de la piel

La piel del prematuro es inmadura, presenta un escaso estrato corneo, unión dermo-epidérmica débil, escaso tejido subcutáneo y un pH más alcalino con escasa acción bactericida. Estás condiciones resultan en una perdida por evaporación aumentada, pérdida de calor, mayor absorción de sustancias potencialmente tóxicas, mayor riesgo de lesiones e infecciones y sensibilidad aumentada a estímulos dolorosos. Por todo esto, es muy importante tomar conductas para mantener su integridad evitando el uso de telas adhesivas directamente sobre la piel porque se adhieren a la epidermis y producen lesiones agresivas al ser retiradas. Al realizar fijaciones, colocar hidrocoloide en la zona que se va a utilizar la tela adhesiva (ej: fijación del tubo endotraqueal. sonda orogástrica, etc) y retirarlas suavemente con agua tibia.

En el sitio de colocación de los sensores (ej: saturómetro) colocar hidrocoloide y cambiar su ubicación para evitar quemaduras por apoyo. Utilizar cochón de gel o polímero y rotar los decúbitos para prevenir lesiones por apoyo. Se deben mantener limpias y secas las zonas de pliegues como axilas, cuello, ingle, etc.

El antiséptico de elección para procedimientos es la clorhexidina acuosa y se debe aplicar minimizando la superficie de contacto y retirando el remanente. No deben utilizarse soluciones alcohólicas, ni yodadas que se absorben fácilmente además de ser irritantes [56,57].

3. Cuidados para el neurodesarrollo

La sobrevida de los prematuros ha ido aumentando en los últimos años y ello nos pone en el desafío de disminuir las secuelas a corto y largo plazo que estos bebés puedan sufrir por su permanencia en neonatología. El RNPT nace con tono muscular disminuido y, si no se toman medidas, corren el riesgo de desarrollar posturas anómalas y alternaciones en el neurodesarrollo. Otras acciones para disminuir el impacto negativo en el desarrollo son aquellas que favorezcan la organización, descanso, crecimiento y minimicen el estrés[4,56,57] .

Protocolo de intervención mínima: manipulación controlada, suave, programada y oportuna del bebé, reduciendo los controles a los indispensables.

- Prevenir el estrés y el dolor realizando tratamiento no farmacológico y farmacológico del mismo (contención, uso de sacarosa, etc.).
- Favorecer la autorregulación del RN mediante su posicionamiento, alineación del tronco y los miembros permitiendo la flexión de los mismos. Usar nidos de contención efectivos.
- Evitar la excesiva estimulación lumínica y auditiva.
- Favorecer el contacto piel a piel cuando las condiciones lo permitan. Permanecer en respirador o CPAP no debe ser una contraindicación para fomentar el COPAP si el bebé se encuentra estable.
- Incentivar la lactancia y succión no nutritiva.
- Favorecer la contención en postura de flexión fisiológica con la cabeza en posición neutra, la espalda recta y miembros flexionados en supina, lateral o decúbito utilizando nidos, rollitos y sábanas **(Figura 6).**

Figura 6

Imágenes obtenidas de: Egan, F., *Cuidados para el neurodesarrollo*, *Revista Enfermeria Neonatal*, (FUNDASAMIN), Editor. 2012. p. 4-14.

4. Cuidados centrados en la familia e información a los padres

Los cuidados centrados en la familia se refieren a integrar y participar a los progenitores en el cuidado de los RN. Permitir el ingreso irrestricto a la UCIN, promover su permanencia, estimular su participación en el cuidado y el contacto, fomentar el contacto piel a piel, estimular la lactancia, son acciones que fortalecen el vínculo con los bebés y motivan la confianza hacia el equipo tratante.

Al nacer un bebé prematuro la familia puede sentirse abrumada, vulnerable, temerosa, ambivalente, y la UCIN suele ser un lugar nuevo que genera cierta hostilidad (alarmas, equipamiento, etc).

Es importante estableces un vínculo de empatía, utilizar habilidades comunicacionales para transmitir y escuchar, tanto de parte de enfermería como del personal médico. La familia debe recibir toda la información necesaria y oportuna sobre la evolución de sus hijos y se los debe participar en la toma de decisiones. Este proceso empieza, de ser posible, en la etapa prenatal y continúa durante toda la internación. Se deben permitir y acompañar los tiempos de cada familia y del bebé.

Anexo 1. Lista de verificación de insumos y materiales
1. Lugar
• Intentar que el quirófano tenga una temperatura no inferior a 24ºC • Buena iluminación • Evitar corrientes de aire • Sala Precalentada (Tº ambiental de 24 a 26 ºC)
2. Temperatura
• Fuente de calor (Servocuna) encendida y precalentada en 36.5 Tº • Colchones térmicos • Láminas de polietileno para envoltura del recién nacidos prematuro • Bolsas plásticas adaptada de polietileno,traje con diseño comercial para cubrir al bebé de pies a cabezas (gorro + cobertura corporal) • Gorros plásticos • Gorros de algodón • Colchón térmico • Compresas precalentadas • Calentar y humidificar gases de reanimación (calentador, vasos de calentamiento y humidificación, tubuladuras)
3. Vía aérea
• Aspirador de pared con manómetro de presión (presión de aspiración 80-100 mmHg) • Catéteres de aspiración 12F y 14F y circuito de aspiración • Sonda oro gástrica 15 F y jeringa de 10-20 ml
4. Ventilación y oxigenación
• Bolsa autoinflable (siempre) con volumen 200 – 750 ml • Reanimador con pieza en T • Fuente de oxígeno con flujímetro (flujo hasta 10 L/ min) • Fuente de aire comprimido con flujímetro (flujo hasta 10 L/ min)

• Conector en "Y "para mezclar aire comprimido y oxígeno (Preferible: Mezclador de oxígeno y aire comprimido o blender) • Calentador • Vaso de humificación • Tubuladuras de circuitos de ventilación • Dispositivos de CPAP
5. Monitoreo (saturometría y frecuencia cardiaca)
• Oxímetro de pulso y sensor de saturometría • Tablas con la recomendación de objetivo de saturación preductal • Monitor multiparamétrico y electrodos para ECG con 3 derivaciones
6- Medicamentos
• Adrenalina 1:1000 (1 mg/ ml) ampollas de 1 ml. Debe diluirse en 10, llevando a concentración de 1:10.000 • Solución fisiología para expansión de volumen • Jeringas de 1 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml
7- Equipo de intubación
• Laringoscopio con hojas rectas, Nº 00 (prematuro extremo), N º 0 (prematuros) • Lámparas y pilas de reemplazo para laringoscopio • Tubos endotraqueales de diferentes diámetros internos • Elementos para fijación ○ Tijeras ○ Hidrocoloide ○ Tensoplast ○ Cinta adhesiva ○ Gasas
8.Material para canalización de vasos umbilicales
• Caja de canalización • Guantes estériles

- Bisturí o tijeras
- Solución antiséptica
- Cinta elástica umbilical o “colita de chancho”
- Catéteres umbilicales 3,3.5 F y 5 F
- Llave de tres vías
- Jeringas, 1, 3, 5, 10 ml
- Agujas 25, 21, 18 G o dispositivo de punción para sistema sin aguja
- Guantes estériles de diferentes numeraciones
- Manoplas estériles de diferentes tamaños

9. Trasporte

- Incubadora de transporte precalentada en 36.5ºC cercana a la sala de recepción neonatal.
- Tubos de oxígeno y aire comprimido de transporte ultralivianos
- Conector en “Y “para mezclar aire comprimido y oxígeno (Preferible: Mezclador de oxígeno y aire comprimido o blender)
- Oxímetro de pulso y sensor de saturometría o Monitor multiparamétrico y electrodos para ECG con 3 derivaciones
- Posibilidad de calentar y humidificar gases de reanimación (calentador, vasos de calentamiento y humidificación, tubuladuras)

BIBLIOGRAFÍA

1. March of Dimes, p., Save the children, Who, Born Too Soon: The Global action report on preterm Birth, W.h. organization, Editor. 2012: Geneva.

2. Argentina, M.d.S.y.d.l.O.P.d.l.S.e., Indicadores básicos Argentina 2020. 2020.

3. Argentina, M.d.S.d.l.N., Argentina logró nuevo descenso en la mortalidad infantil y en la fecundidad en niñas y adolescentes. 2019.

4. Ministerio de Salud de la Nación, M.d.S.d.l.N., Recepción, estabilización, traslado y admisión en la Unidad Neonatal : recomendaciones y lineamientos prácticos. 2019.

5. Vento, M., et al., Using intensive care technology in the delivery room: a new concept for the resuscitation of extremely preterm neonates. Pediatrics, 2008. 122(5): p. 1113-6.

6. Aziz, K., et al., Part 5: Neonatal Resuscitation 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Pediatrics, 2021. 147(Suppl 1).

7. Madar, J., et al., European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. Resuscitation, 2021.
8. Wyckoff, M.H., et al., Neonatal Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Circulation, 2020. 142(16_suppl_1): p. S185-S221.

9. Oatley, H.K., H. Blencowe, and J.E. Lawn, The effect of coverings, including plastic bags and wraps, on mortality and morbidity in preterm and full-term neonates. J Perinatol, 2016. 36 Suppl 1: p. S83-9.

10. Laptook, A.R., et al., Admission temperature of low birth weight infants: predictors and associated morbidities. Pediatrics, 2007. 119(3): p. e643-9.

11. Sharma, D., et al., Association between admission temperature and mortality and major morbidity in very low birth weight neonates - single center prospective observational study. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020: p. 1-9.

12. Wyllie, J., et al., Part 7: Neonatal resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Resuscitation, 2015. 95: p. e169-201.

13. Lee, N.H., et al., Clinical impact of admission hypothermia in very low birth weight infants: results from Korean Neonatal Network. Korean J Pediatr, 2019. 62(10): p. 386-394.

14. Network, V.O., Despite Decreases, Nearly 4 in 10 Infants Are Cold When Admitted to the NICU. 2018.

15. Área de Neonatología. Dirección Nacional de Maternidad, I.y.A.S.d.G.d.S.M.d.S.y.D.S., Cuidados respiratorios. Atencion y cuidados del recien nacido prematuro: Pautas y lineamientos prácticos. 2019. 1 edición.

16. Área de Trabajo de Reanimación Neonatal – Comité de Estudios Feto-neonatales (CEFEN)., C.d.E.F.-N., Actualización en reanimación cardiopulmonar neonatal. Arch Argent Pediatr, 2018. Supl 3: p. S59-S70.

17. McCall, E.M., et al., Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 2: p. CD004210.

18. de Almeida, M.F., et al., Resuscitative procedures at birth in late preterm infants. J Perinatol, 2007. 27(12): p. 761-5.

19. Brennan, A.B., Effect of sodium acetate transport mattresses on admission temperatures of infants less than or equal to 1500 grams, in M.S. University of Florida. 1997.

20. Área de Trabajo de Reanimación Neonatal – Comité de Estudios Feto-neonatales (CEFEN)., C.d.E.F.-N., Manual de Reanimación Cardiopulmonar Neonatal. Arch Argent Pediatr, 2016. Segunda edición.

21. Chawla, S., et al., Safety and efficacy of Trans-warmer mattress for preterm neonates: results of a randomized controlled trial. J Perinatol, 2011. 31(12): p. 780-4.

22. Meyer, M.P., L.S. Owen, and A.B. Te Pas, Use of Heated Humidified Gases for Early Stabilization of Preterm Infants: A Meta-Analysis. Front Pediatr, 2018. 6: p. 319.

23. Rabe, H., G. Reynolds, and J. Diaz-Rossello, A systematic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. Neonatology, 2008. 93(2): p. 138-44.

24. Lodha, A., et al., Association of Deferred vs Immediate Cord Clamping With Severe Neurological Injury and Survival in Extremely Low-Gestational-Age Neonates. JAMA Netw Open, 2019. 2(3): p. e191286.

25. Rabe, H., et al., Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 9: p. CD003248.

26. Nagano, N., et al., Benefits of umbilical cord milking versus delayed cord clamping on neonatal outcomes in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. PLoS One, 2018. 13(8): p. e0201528.

27. Committee on, F., Newborn, and P. American Academy of, Respiratory support in preterm infants at birth. Pediatrics, 2014. 133(1): p. 171-4.

28. Sweet, D.G., et al., European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. Neonatology, 2019. 115(4): p. 432-450.

29. Schmolzer, G.M., et al., Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. BMJ, 2013. 347: p. f5980.

30. Fischer, H.S. and C. Buhrer, Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. Pediatrics, 2013. 132(5): p. e1351-60.

31. Govindaswami, B., et al., Eliminating Risk of Intubation in Very Preterm Infants with Noninvasive Cardiorespiratory Support in the Delivery Room and Neonatal Intensive Care Unit. Biomed Res Int, 2019. 2019: p. 5984305.

32. Foglia, E.E. and A.B. Te Pas, Effective ventilation: The most critical intervention for successful delivery room resuscitation. Semin Fetal Neonatal Med, 2018. 23(5): p. 340-346.

33. Bruschettini, M., et al., Sustained versus standard inflations during neonatal resuscitation to prevent mortality and improve respiratory outcomes. Cochrane Database Syst Rev, 2020. 3: p. CD004953.

34. Guinsburg, R., et al., T-piece versus self-inflating bag ventilation in preterm neonates at birth. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2018. 103(1): p. F49-F55.

35. Szyld, E., et al., Comparison of devices for newborn ventilation in the delivery room. J Pediatr, 2014. 165(2): p. 234-239 e3.

36. Soll, R.F., Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD001079.

37. Stevens, T.P., et al., Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. CD003063.

38. Rojas-Reyes, M.X., C.J. Morley, and R. Soll, Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev, 2012(3): p. CD000510.

39. Kapadia, V., Y. Rabi, and J.L. Oei, The Goldilocks principle. Oxygen in the delivery room: When is it too little, too much, and just right? Semin Fetal Neonatal Med, 2018. 23(5): p. 347-354.

40. Kapadia, V. and M.H. Wyckoff, Oxygen Therapy in the Delivery Room: What Is the Right Dose? Clin Perinatol, 2018. 45(2): p. 293-306.

41. Solberg, R., et al., Resuscitation of hypoxic newborn piglets with oxygen induces a dose-dependent increase in markers of oxidation. Pediatr Res, 2007. 62(5): p. 559-63.

42. Torres-Cuevas, I., et al., Oxygen and oxidative stress in the perinatal period. Redox Biol, 2017. 12: p. 674-681.

43. Kapadia, V.S., et al., Resuscitation of preterm neonates with limited versus high oxygen strategy. Pediatrics, 2013. 132(6): p. e1488-96.

44. Lee, J.W. and J.M. Davis, Future applications of antioxidants in premature infants. Curr Opin Pediatr, 2011. 23(2): p. 161-6.

45. Ozsurekci, Y. and K. Aykac, Oxidative Stress Related Diseases in Newborns. Oxid Med Cell Longev, 2016. 2016: p. 2768365.

46. Oei, J.L., et al., Outcomes of oxygen saturation targeting during delivery room stabilisation of preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2018. 103(5): p. F446-F454.

47. Welsford, M., et al., Initial Oxygen Use for Preterm Newborn Resuscitation: A Systematic Review With Meta-analysis. Pediatrics, 2019. 143(1).

48. Oei, J.L. and M. Vento, Is There a "Right" Amount of Oxygen for Preterm Infant Stabilization at Birth? Front Pediatr, 2019. 7: p. 354.

49. Argentina, M.d.S.d.l.N., Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la Retinopatía del Prematuro (ROP), I.y.A. Dirección Nacional de Maternidad, Editor. 2015.

50. O'Donnell, C.P., et al., Feasibility of and delay in obtaining pulse oximetry during neonatal resuscitation. J Pediatr, 2005. 147(5): p. 698-9.

51. Argentina, M.d.S.d.l.N., Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la Retinopatía del Prematuro (ROP). Dirección Nacional de Maternidad, Infancia y Adolescencia,, 2015. 1° Edicion

52. Payne, V., et al., Care bundles to reduce central line-associated bloodstream infections in the neonatal unit: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2018. 103(5): p. F422-F429.

53. Quinta, A.A.o.P.A.C.o.O.a.G., Guidelines for Perinatal Care. 2017: Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.

54. Lasky, R.E. and A.L. Williams, Noise and light exposures for extremely low birth weight newborns during their stay in the neonatal intensive care unit. Pediatrics, 2009. 123(2): p. 540-6.

55. Hartnoll, G., Basic principles and practical steps in the management of fluid balance in the newborn. Semin Neonatol, 2003. 8(4): p. 307-13.

56. Chattás, G., Cuidados de la piel del recién nacido pretérmino, Revista Enfermerian Neonatal, F.p.l.S.M.I. (FUNDASAMIN), Editor. 2010. p. 10-17.

57. Rutter, N., Clinical consequences of an immature barrier. Semin Neonatol, 2000. 5(4): p. 281-7.

GUIA DEL MANEJO INFECTOLÓGICO DE LA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS, CORIOAMNIONITIS Y SEPSIS PRECOZ

La ruptura prematura de membranas (RPM), en especial lejos del término, es una complicación obstétrica que requiere un manejo interdisciplinario. Obstetras, neonatólogo e infectólogos, deben trabajar en forma conjunta para optimizar el manejo de esta complicación. El uso de corticoides, antibióticos y surfactante, han mejorado el pronóstico materno y neonatal, y estas herramientas terapéuticas deben ser evaluadas en cada caso.

Riesgos Maternos:

- Infección intra-amniótica (13-60%). Es mayor a menor edad gestacional (EG), además aumenta con los exámenes vaginales.
- Desprendimiento prematuro de placenta (4-12%).
- Infección post parto (2-13%).

Riesgos Fetales:

- Nacimiento prematuro.
- Síndrome de respuesta inflamatorio fetal.
- Compresión y prolapso del cordón umbilical.
- Oligohidramnios: se ha asociado con periodos cortos de latencia y con algunos riesgos neonatales, pero no con riesgos maternos o infección neonatal.

Definición

La RPM es espontánea cuando ocurre antes del inicio del trabajo de parto. Si dicha ruptura se prolonga más allá de las 12- 18 horas, se denomina ruptura prematura y prolongada de membranas ovulares (RPPM).
Latencia es el periodo de tiempo entre la ruptura y el nacimiento.

Diagnóstico

Confirmado el diagnóstico clínico de RPM, se solicitarán el resto de los exámenes complementarios y se evaluará en cada caso, la indicación de antibióticos y tocolíticos, según la EG de cada paciente.

Exámenes complementarios

- Hemograma con recuento de blancos.
- Urocultivo y antibiograma.
- Cultivo vaginal y rectal para búsqueda de estreptococo betahemolítico del grupo B (EGB).

- Ecografía fetal (cuantificar el líquido amniótico)

Antibióticos

Ante una RPM se deben indicar los antibióticos lo antes posible.

El antibiótico beta lactámico se indicará hasta descartar colonización por EGB y el macrólido se utiliza con el objetivo de prolongar el período de latencia.

Se recomienda utilizar **Ampicilina o Amoxicilina más Azitromicina.**

Esquema: Ampicilina 2 g/dosis inicial EV* + azitromicina 1g dosis única o 500mg una vez al día, por 2 días

*Ampicilina 2g/dosis inicial, seguida de 1g a las 4 horas. (Luego de la segunda dosis se puede utilizar 2g/dosis cada 8 h)

Transcurridas las primeras 48 h: con cultivo (vaginal y rectal) para EGB negativo se suspenden los antibióticos. Si no se tomaron los cultivos, o si es positivo para EGB, se deberá continuar por VO con amoxicilina 250 mg/dosis cada 8 h, hasta completar 7 días en total. No es necesario continuar el tratamiento, si el parto se produce antes de este tiempo.

La combinación de Ampicilina con ácido clavulánico parece no generar beneficios y su uso se ha asociado a mayor incidencia de enterocolitis necrotizante neonatal.

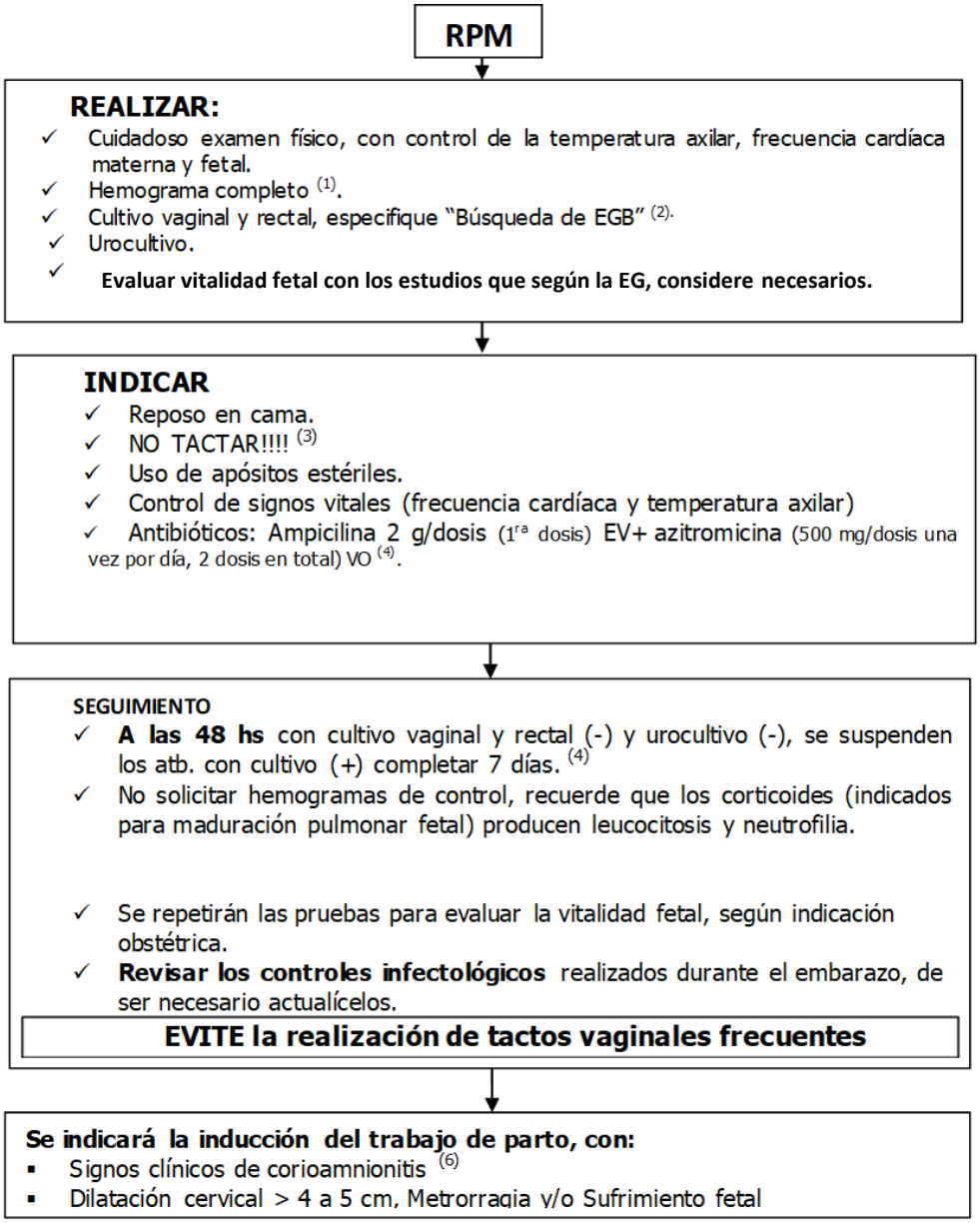
Uso de cerclaje

No hay estudios prospectivos disponibles que guíen la toma de decisiones en cuanto al cuidado de la mujer con RPPM y cerclaje cervical y los estudios que comparan la remoción del cerclaje versus la retención del mismo luego de la RPPM, tienen resultados contradictorios.

Algunos encuentran una significativa prolongación del embarazo con la retención del mismo, sin influir de manera positiva en la reducción de la morbimortalidad fetal. Por otra parte, la revisión reciente de la literatura sugiere que la retención del cerclaje cervical después de la RPPM por 24 h, se ha asociado a incremento de la morbilidad infecciosa materna, con prolongación de la gestación por 48 h y aumento de la sepsis y muerte neonatal. Entre las 28 y 34 semanas de EG la remoción del cerclaje es la terapéutica recomendada, previa administración de corticoides prenatales.

Algoritmo 1. RPM

Evaluar vitalidad fetal con los estudios que según la EG considere necesarios


RPM
REALIZAR:
✓ Cuidadoso examen físico, con control de la temperatura axilar, frecuencia cardíaca materna y fetal.
✓ Hemograma completo (1).
✓ Cultivo vaginal y rectal, especifique "Búsqueda de EGB" (2).
✓ Urocultivo.
✓ Evaluar vitalidad fetal con los estudios que según la EG, considere necesarios.
INDICAR
✓ Reposo en cama.
✓ NO TACTAR!!!! (3)
✓ Uso de apósitos estériles.
✓ Control de signos vitales (frecuencia cardíaca y temperatura axilar)
✓ Antibióticos: Ampicilina 2 g/dosis (1ra dosis) EV+ azitromicina (500 mg/dosis una vez por día, 2 dosis en total) VO (4).
SEGUIMIENTO
✓ A las 48 hs con cultivo vaginal y rectal (-) y urocultivo (-), se suspenden los atb. con cultivo (+) completar 7 días. (4)
✓ No solicitar hemogramas de control, recuerde que los corticoides (indicados para maduración pulmonar fetal) producen leucocitosis y neutrofilia.
✓ Se repetirán las pruebas para evaluar la vitalidad fetal, según indicación obstétrica.
✓ Revisar los controles infectológicos realizados durante el embarazo, de ser necesario actualícelos.
EVITE la realización de tactos vaginales frecuentes
Se indicará la inducción del trabajo de parto, con:
▪ Signos clínicos de corioamnionitis (6)
▪ Dilatación cervical > 4 a 5 cm, Metrorragia y/o Sufrimiento fetal

REFERENCIAS DEL ALGORITMO

(1) Repita el hemograma, sólo en caso de sospecha clínica de corioamnionitis. Recuerde que los corticoides producen leucocitosis y pueden inducir la interrupción innecesaria del embarazo.

(2) Especifique en la orden "Búsqueda de EGB", de esta manera se utilizarán medios selectivos de cultivo que aumentan la sensibilidad del método. Si la paciente tiene riesgos de enfermedades de transmisión sexual incluya el pedido de cultivo endocervical para gonococo y actualice la VDRL, VIH

y HBs Ag.
(3) EVITE la realización de tactos vaginales frecuentes, ya que aumentan el riesgo de corioamnionitis.
(4) Luego de la dosis inicial, repetir la 2da dosis de ampicilina de 1g a las 4 horas. (Luego de la segunda dosis se puede utilizar 2g/dosis cada 8 horas). Luego de las 48 horas con cultivo negativo se suspenden los antibióticos. Si no se ha tomado cultivo o es positivo para EGB se puede continuar por vía oral con amoxicilina 250 mg/dosis, cada 8 horas hasta completar 7 días en total de antibióticos.
Corioamnionitis incluye fiebre (> 38 º C) y más dos de los siguientes hallazgos: taquicardia materna, taquicardia fetal, dolor a la palpación uterina, descarga vaginal de LA mal oliente, leucocitosis >15 000 cél/mm3 (sin uso de corticoides).

Corioamnionitis

La infección intra-amniótica o corioamnionitis es definida clínicamente como un cuadro que incluye temperatura mayor a 38 º C y más de dos de los siguientes hallazgos:

- Taquicardia materna (FC> 100 latidos/minuto).
- Taquicardia fetal (FC> 160 latidos/minuto).
- Dolor a la palpación uterina.
- Secreción transcervical mal oliente.
- Recuento de leucocitos >15.000 cél/mm3(sin uso de corticoides).

La corioamnionitis es frecuente en embarazos con RPM sin embargo, la frecuencia varía según la EG. Recordar que la infección intra-amniótica no significa necesariamente infección fetal, de hecho, sólo en alrededor del 20% de los recién nacidos (RN) se diagnostica corioamnionitis.

La infección clínica del espacio intra-amniótica es una indicación para la administración de antibióticos y la interrupción inmediata del embarazo. La evidencia histológica de corioamnionitis está presente en hasta un 60% de mujeres que tienen nacimiento prematura y usualmente no encontramos síntomas o signos clínicos. La infección intra-amniótica aumenta con los tactos vaginales, y una forma de prevención es limitarlos a lo estrictamente necesario.

Tratamiento

Una vez confirmado el diagnóstico, deben indicarse antibióticos parenterales e inducir el parto. Existen diferentes esquemas antibióticos útiles (ver cuadro) Existe mejor pronóstico y menor morbilidad perinatal cuando los antibióticos se administran inmediato al diagnóstico. **Tabla 1**
No existe recomendación infectológica para una vía de parto determinada.

Tabla 1. Alternativas terapéuticas

Antibióticos	**Dosis**	**Intervalos**
Clindamicina /gentamicina	600mg / 500mg	cada 8 h/cada 24 h
Ceftriaxona / metronidazol	2g / 500mg	cada 24h/cada 8 h
Ampicilina-sulbactam /gentamicina	1.5g / 500mg	cada 8h/cada 24 h

El tratamiento antibiótico se mantendrá hasta 48 h postparto en las pacientes con evolución clínica favorable. Puede completarse por VO con alguna opción de monoterapia como la amoxicilina clavulánica (500mg c/8hs). Si la evolución postparto no es favorable la paciente será evaluada según lo sugerido en el capítulo de fiebre en el puerperio.

Complicaciones

El riesgo de bacteriemia secundaria reportado es de 6,4 a 2,3%. Las tasas de endometritis posparto referidas son de hasta 27% globales y del 48% post cesárea. La detección de shock séptico es inusual. Algunos trabajos han informado sobre mortalidad materna aumentada, pero este incremento no se ha registrado en trabajos recientes.

Sepsis Precoz

A pesar de los avances en la atención neonatal, la sepsis sigue siendo una causa muy importante de morbilidad y mortalidad, principalmente en los recién nacidos de bajo peso al nacer (RNBPN). Los hijos de madres con corioamnionitis tienen mayor riesgo de sepsis precoz.

Los RN con sepsis, tienen casi 3 veces más probabilidades de morir que aquellos que no la tienen, incluso después de ajustar por EG, sexo y otras comorbilidades.

A pesar de la baja incidencia que tiene la sepsis neonatal de inicio temprano o precoz (SP), afecta entre el 1 y el 8 por mil de los RN vivos, y su importancia radica en que muchas de estas podrían evitarse.

Definición

Según el momento de comienzo de los síntomas, la sepsis neonatal se ha clasificado en SP y sepsis de inicio tardío (ST).

La SP se define como la infección que se manifiesta en los primeros días de vida. Muchos investigadores, incluidos los que participan en la Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Network and the Vermont Oxford Network, definen a la SP cuando los signos o síntomas de infección y un cultivo

positivo se presenta, dentro de las 72 h de vida.

Si bien, algunos de los pacientes pudieran presentar en forma excepcional, sus síntomas después del 3er día de vida, este corte permite homogenizar el registro de todos los centros, e incluir todas las infecciones asociadas al cuidado de la salud que se pueden presentar luego de los 3 días de internación.
La fuente de microorganismos responsables es el tracto genital materno y el momento de contacto es periparto, por vía ascendente o hematógena.

Factores de riesgo
Los factores de riesgo para desarrollar una sepsis neonatal incluyen factores maternos, del huésped y virulencia del microrganismo causal **(Tabla 2).**
Es importante tener en cuenta que los factores de riesgo se suman. El riesgo es de 1 a 2%, con RPM o colonización materna por EGB como único antecedente. Cuando se suma corioamnionitis o asfixia, el riesgo aumenta hasta diez veces, y la presencia de los tres factores lo aumenta veinticinco veces. Con una relación inversamente proporcional a la EG, cuanto menor es, mayor el riesgo de sepsis neonatal en presencia de corioamnionitis materna **(Tabla 3).**

Tabla 2. Riesgo de Sepsis Neonatal Precoz, según antecedentes

RRM > 18 h	1-2%
Colonización por EBGB	1-2%
RPM + Corioamnionitis	6-10%
RPM+EBGB o RNPT	7 -11%
Fiebre materna + EBGB	6-10%

Adaptada de Gerdes JS. Clin Perinatol 1991;1:361-1

La utilización de la profilaxis antibiótica intraparto en pacientes colonizadas por EGB, es una de las medidas de más impacto en la disminución de la SP.

Sin embargo, la SP por E. coli ha aumentado en los últimos años, afectando principalmente a los RNPT, considerándose el microorganismo más frecuente en este grupo de peso. La E. coli se asocia con infecciones graves, y es la principal causa de mortalidad relacionada con sepsis entre los lactantes de muy bajo peso al nacer (24,5%).

Tabla 3. Corioamnionitis y sepsis neonatal

	Edad Gestacional						
	22 s	**23 s**	**24 s**	**25 s**	**26 s**	**27 s**	**28 s**
CA histológica	70%	61%	59%	51%	48%	41%	34%
CA clínica	28%	26%	20%	19%	19%	15%	14%
SNP	**6%**	**4%**	**4%**	**2%**	**2%**	**2%**	**1%**

Stoll et al Pediatrics 126: 443-456, 2010

Manifestaciones Clínicas

Los signos y síntomas de SP, muchas veces son indistinguibles de síntomas comunes en un RN con enfermedad de membrana hialina, hipoglucemia, hipotermia.

Se distinguen dos formas clínicas de presentación:

- Fulminante: rápidamente progresiva, que evoluciona al shock endotóxico y fallo multisistémico.
- No Fulminante: signos más sutiles como taquipnea, dificultad en la alimentación (distensión abdominal, residuo, vómitos), hipotermia o hipertermia, alteraciones en la glucemia o acidosis metabólica pueden indicar en forma precoz una sepsis.

La infección bacteriana severa es excepcional en un RN asintomático, aun en presencia de factores de riesgo para SP.

Diagnóstico

El principal objetivo es identificar rápidamente todos los pacientes con sospecha de sepsis, debido a que el diagnóstico y el tratamiento precoz disminuye la mortalidad.

Ni el hemograma, ni los reactantes de fase aguda son buenos predictores de SP.

La sospecha diagnóstica debe concentrarse en los antecedentes, la presentación clínica, y la evolución del paciente.

Manejo de RN hijos de madres con corioamnionitis

RN sintomático

En el caso de los RN sintomáticos, la presencia de factores de riesgo es un dato más por

considerar, pero su ausencia no debe demorar las decisiones diagnósticas y terapéuticas, y deben basarse en el juicio clínico del médico.
En los RN que se presenten clínicamente estables y cuyo único dato clínico sea la taquipnea, se debe tomar una conducta expectante y debe implementarse una observación clínica estrecha.
Los pacientes que empeoren en las siguientes horas o no mejoren luego de 6 horas de observación, deben ser evaluados para SP. (**Algoritmo 2**).

Algoritmo 2. RN **SINTOMATICO** con Sospecha de SP

Rec de Blancos c/ form
Hemocultivo x 1 (1ml)
PL (si el síntoma NO es respiratorio)
TRAT ANTIBIÓTICO
Peni/Genta o Ampi/Genta
A las 48 hs
HEMOCULTIVOS (+)
HEMOCULTIVOS (-) Y LABORATORIO ANORMAL
HEMOCULTIVOS (-) Y LABORATORIO NORMAL
Continuar con atb, realizar PL
Continuar con atb, si la madre recibio atb
Suspender atb

Indicaciones de punción lumbar (PL) en SP

- Manifestaciones clínicas (excluidas respiratorias).
- Hemocultivos positivos.
- Pacientes que reciben más de 3 días antibióticos.

El tratamiento antibiótico empírico debe ser reevaluado entre las 36 y 48 horas de iniciado. Con los resultados de los cultivos y la evolución clínica, se definirá si es necesario continuarlo.
En caso de documentarse una infección, se adecuará el tratamiento al microorganismo aislado, su sensibilidad antibiótica (eligiendo siempre el menor espectro posible) y a la presencia o no de foco clínico. En la situación excepcional de hemocultivos negativos, y alta sospecha clínica, se debe realizar PL y con citoquímico normal, no deben exceder la semana

de duración del tratamiento antibiótico.

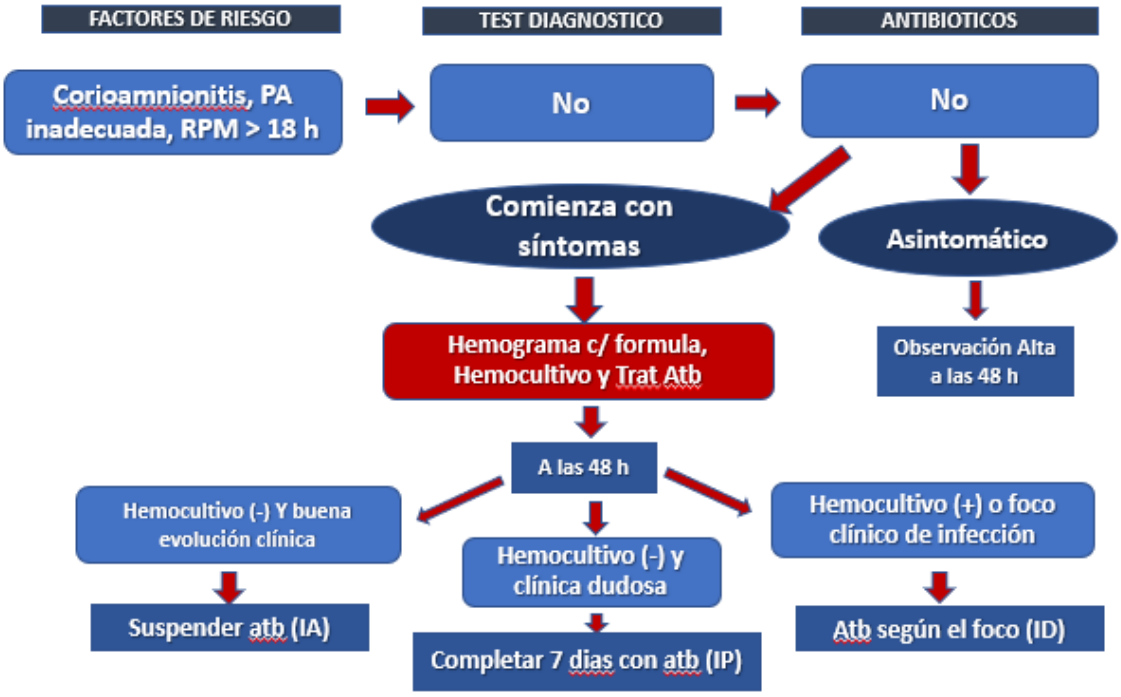
RN asintomáticos (≥ 34 s de EG)

Se recomienda mantener una conducta expectante en los pacientes que presentan buenas condiciones clínicas al nacer, a pesar de tener antecedentes de riesgo para SP.

En los últimos años se han presentado innumerables trabajos que hablan de la seguridad de mantener una conducta expectante en los RN mayores de ≥ 34 s EG, que lucen bien (**Algoritmo 3).** No obstante, es fundamental una observación clínica estrecha, principalmente en las primeras 6 horas de vida.

Se recomienda, durante las primeras 6 horas de vida, realizar revaloración clínica cada 2 horas y en las siguientes 48 horas cada 6 horas.

Algoritmo 3. RN **ASINTOMATICO** con factores de riesgo para SP


FACTORES DE RIESGO
TEST DIAGNOSTICO
ANTIBIOTICOS
Corioamnionitis, PA inadecuada, RPM > 18 h
No
No
Comienza con síntomas
Asintomático
Hemograma c/ formula, Hemocultivo y Trat Atb
Observación Alta a las 48 h
A las 48 h
Hemocultivo (-) Y buena evolución clínica
Hemocultivo (-) y clínica dudosa
Hemocultivo (+) o foco clínico de infección
Suspender atb (IA)
Completar 7 dias con atb (IP)
Atb según el foco (ID)

Los pacientes que presenten cambios clínicos serán evaluados para sepsis y comenzarán con tratamiento antibiótico hasta el resultado de los cultivos.

Pacientes con sospecha de Sepsis, intervención de enfermería

Los pacientes en quienes, por sospecha de sepsis, se les indique un tratamiento antibiótico deben recibirlo sin demoras. El retraso en la administración de los antibióticos aumenta la mortalidad de la sepsis. Ninguna otra droga, ni medida terapéutica es tan importante como su rápida administración. Tenemos que trabajar capacitando a todo el personal involucrado

en la atención directa de los RN, para que los antibióticos se administren sin demora, idealmente dentro de la hora de haberse indicado.

Los procedimientos no deben ser un obstáculo para la administración oportuna de los antibióticos, aun cuando estuviera pendiente la toma de cultivos.

En un análisis retrospectivo de shock séptico se mostró que el único predictor de supervivencia fue el retraso en la administración inicial de un antimicrobiano efectivo. Cada hora de retraso en su administración, disminuye un 7,6% la supervivencia (en las primeras 6 h que siguen a la hipotensión documentada).

El impacto del tratamiento fue superior cuando se administraron primero los antibióticos vs otros tratamientos (líquidos, drogas de reanimación, etc).

En el caso de penicilina o ampicilina más gentamicina, administrar primero la gentamicina (ya que tiene mejor cobertura para los gérmenes del tracto genital materno (Gram negativos). Debe darse en media hora, lavando con 2 ml de solución fisiológica por bomba en 15 minutos y luego, si tuviera que pasarse por la misma vía ambos antibióticos, conectar la penicilina o ampicilina.

HAY incompatibilidad ENTRE los aminoglucósidos (gentamicina, amikacina) y los beta lactámicos (penicilina, ampicilina, cefalosporinas). Si ambos se van a infundir por la misma vía, se deberán administrar en forma sucesiva y no simultánea (no hay inconveniente en el pasaje simultáneo por distintas vías).
NO ES NECESARIO ESPERAR ENTRE LA INFUSIÓN DE UNO Y OTRO ANTIBIÓTICO, SÓLO SE TIENE QUE LAVAR LA TUBULADURA, PARA EVITAR QUE SE MEZCLEN EN LA GUÍA DE SUERO.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bizzarro MJ, R. C. (2005). Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. Pediatrics, 116:595-602. doi: 10.1542/peds.2005-0552.

2. Camacho-Gonzalez A, S. P. (2013). Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. Pediatr Clin North Am, 60:367–89. doi: 10.1016/j.pcl.2012.12.003.

3. Gerdes, J. (2004). Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. Pediatr Clin North Am, 51:939–59, viii-ix. doi: 10.1016/j.pcl.2004.03.009.

4. Gerdes JS, (2004). Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. Pediatr Clin North Am, 51:939–59, viii-ix. doi: 10.1016/j.pcl.2004.03.009.

5. Stoll BJ, H. N. (2002). Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics, 110(2 Pt 1):285–91.

6. Stoll BJ, H. N. (2003). Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. Semin Perinatol, Aug;27(4):293-301.

7. Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. Pediatr Clin North Am. 2013;60:367–89. doi: 10.1016/j.pcl.2012.12.003.

8. Paul M, Shani V, Muchtar E. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Nov; 54(11):4851-63. doi: 10.1128/AAC.00627-10.

9. Joshi NS, Gupta A, Allan JM. Clinical Monitoring of Well-Appearing Infants Born to Mothers With Chorioamnionitis. Pediatrics. 2018 Apr;141(4):e20172056. doi: 10.1542/peds.2017-2056.

10. Joshi NS, Gupta A, Allan JM. Management of Chorioamnionitis-Exposed Infants in the Newborn Nursery Using a Clinical Examination-Based Approach. Hosp Pediatr.

2019 Apr;9(4):227-233. doi: 10.1542/hpeds.2018-0201

11. Romero R. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol 1988; 159:661–6.

12. Recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de amenaza de parto pretérmino, atención del parto pretérmino espontaneo y rotura prematura de membranas. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Ministerio de Salud de la Nación. 2015.

13. Rotura prematura de membranas en el embarazo pretérmino. Consenso SOGIBA. 2017.

14. American College of Obstetricians and Gynecologists No.160: Premature Rupture of Membranes. Obstet Gynecol.2016;127(1):e39-51.

15. Hannah ME, Ohlsson A, Wang EE, Matlow A, Foster GA, Willan AR, Hodnett ED, Weston JA, Farine D, Seaward PG. Maternal colonization with group B Streptococcus and prelabor rupture of membranes at term: the role of induction of labor. Term PROM Study Group Am J Obstet Gynecol. 1997;177 (4):780.

16. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Term Prelabour Rupture of Membranes (Term PROM) C-Obs 36. March 2014.

17. Premature rupture of membranes - ACOG practice bulletin - Obstet Gynecol. 2013, 122:918.

18. Antibiotics for preterm labor - ACOG Committee Opinion No. 445 - Obstet Gynecol 2009; 114:1159. - Pierson RC, Gordon SS, Haas DM. A retrospective comparison of antibiotic regimens for preterm premature rupture of membranes. Obstet Gynecol 2014; 124:515.

19. García F, Vázquez L, Sarubbi M. Guía de prevención y tratamiento de las infecciones congénitas y perinatales. Ministerio de Salud de la República Argentina. 2010; 151-163.

20. Pugni L, Pietrasanta C, Acaia B, et al. Chorioamnionitis and neonatal outcome in preterm infants: a clinical overview. J Matern Fetal Neonatal Med 2016;29:1525–9.